

# Антиретровирусная терапия и почки: Баланс пользы и риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Обзор литературы

**Н.Д. Ющук<sup>1</sup>, Г.В. Волгина<sup>2</sup>, М.М. Гаджикулиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии ФПДО

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

## Antiretroviral therapy and the kidney: Balancing benefit and risk in patients with HIV-infection

Review

**N.D. Yushchuk<sup>1</sup>, G.V. Volgina<sup>2</sup>, M.M. Gadzhikulieva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Epidemiology

<sup>2</sup> Department of Nephrology of the faculty of postgraduate education

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,  
20 Delegatskaya str., bild 1, 127473, Moscow, Russian Federation

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, повреждение почек, антиретровирусные препараты, антиретровирусная терапия, нефротоксичность, факторы риска, профилактика

### Резюме

Достижения в фармакологическом лечении ВИЧ-инфекции продолжают быстрыми темпами. В настоящее время доступны более чем 30 антиретровирусных препаратов (АРВП) и их сочетаний, применение которых может подавить вирусную нагрузку ВИЧ до незаметного уровня и увеличить продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей. Там, где пациенты имеют доступ к лечению, заболеваемость и смертность все чаще обуславливаются сопутствующими заболеваниями, не связанными с ВИЧ, которые могут наблюдаться раньше, чем при соответствующем возрасту контроле. Хотя большинство АРВП относительно не нефротоксичны, может иметь место повреждение почек, связанное с лекарствами, и его необходимо отличать от прогрессирования заболевания почек, связанных с ВИЧ, другими инфекциями (например, гепатитом С) или заболеваниями почек, не связанными с ВИЧ-инфекцией и ее лечением. Наиболее распространенные нефротоксические эффекты АРВП включают острое повреждение почек, тубулоинтерстициальный нефрит, кристалл-индуцированную обструкцию и почечнокаменную болезнь, вторичную по отношению к применению ингибиторов протеаз (главным образом индинавира и атазанавира), повреждение проксимальных канальцев, связанное с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ – тенофовиром. Наконец, неспецифические метаболические осложнения могут увеличить риск развития сосудистой хронической болезни почек (ХБП) у пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Нарушение функции почек обычно развивается в условиях многократного лечения и не всегда может быть отнесено к конкретному препарату, поэтому у пациентов с ВИЧ, получающих любые АРВП, следует регулярно контролировать функцию почек. Учитывая преимущества АРТ, страх перед нефротоксическими эффектами никогда не является веской причиной для отказа

*Адрес для переписки: Проф. Гаджикулиева Мадина Маратовна  
e-mail: madina67@mail.ru*

*Corresponding author: Prof. Madina M. Gadzhikulieva  
e-mail: madina67@mail.ru*

от ее применения. Идентификация пациентов с уже существующей ХБП, которые подвергаются повышенному риску повреждения почек, позволяет проводить соответствующую модификацию дозы, тщательный мониторинг и избегать или осторожно использовать потенциально нефротоксичные препараты. Учитывая распространенность ХБП, широкий спектр возможных взаимодействий между ВИЧ, АРВП, ХБП и ее лечением, нефрологам необходимо знать о возможном влиянии комбинированной АРТ на почки. В обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся механизмов, факторов риска и клинических проявлений повреждения почек медикаментозными средствами для оценки клинической ситуации при проведении терапии антиретровирусными препаратами и обсуждаются меры профилактики их нефротоксического действия.

### *Abstract*

Advances in the pharmacologic management of HIV-infection continue at a rapid pace. Currently, more than 30 antiretroviral drugs (ARVDs) and their combinations are available. The use of these drugs can suppress HIV viral load to an inconspicuous level and increase the life expectancy of HIV-infected people. Wherever patients have access to treatment, morbidity and mortality are increasingly driven by non-HIV-associated comorbidities, which may be observed earlier than in age-matched controls. Although most ARVDs are relatively free of renal toxicity, drug-related kidney damage can occur and may need to be distinguished from the progression of HIV-related kidney diseases, other infections (e.g., hepatitis C), or kidney diseases unrelated to HIV-infection and its treatment. The most common nephrotoxic effects associated with antiretroviral therapy (ART) include acute kidney injury, crystal-induced obstruction and kidney stone disease secondary to use of protease inhibitors (mainly indinavir and atazanavir), and proximal tubule damage related to the nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor tenofovir. Finally, nonspecific metabolic complications might increase the risk of vascular chronic kidney disease (CKD) in patients on ART. Renal impairment usually develops under conditions of repeated treatment and may not always be attributed to a specific drug therefore, in patients with HIV receiving any ARVDs, renal function should be regularly monitored. Given the benefits of ART, fear of nephrotoxic effects is never a valid reason for not using it. Identification of patients with pre-existing chronic kidney disease, who are at increased risk of renal damage, enables appropriate dose modification, close monitoring, and avoidance or cautious use of potentially nephrotoxic medications. Given the prevalence of CKD, a wide range of possible interactions between HIV, ARVDs, CKD, and its treatments, nephrologists need to be aware of the possible effects of ART on the kidneys. The review addresses issues related to the mechanisms, risk factors, and clinical manifestations of renal damage with medications to assess the clinical situation during antiretroviral therapy and discusses measures to prevent their nephrotoxicity.

*Key words:* HIV-infection, renal damage, review, antiretroviral drugs, antiretroviral therapy, nephrotoxicity, risk factors, preventive measures.

### **Введение**

Глобализация современного общества принесла с собой угрозу пандемий инфекционных болезней. Серьезным напоминанием о такой угрозе служит ВИЧ-инфекция. Согласно глобальной статистике (UNAIDS, 2019 г.), общемировое число людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), составило 37,9 [32,7-44,0] млн человек, с начала эпидемии умерли от сопутствующих синдрому приобретенного иммунного дефицита (СПИД) болезней 32,0 млн [23,6-43,8 млн] человек [1, 2]. Напряженная эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции наблюдается в России. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, по состоянию на 31 декабря 2019 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции в иммунном блоте среди граждан Российской Федерации (РФ) составило 1.423.999 человек, умерли

24,9% от числа всех зарегистрированных инфицированных ВИЧ россиян, при этом постоянно растет количество больных, умерших вследствие ВИЧ-инфекции [3].

По данным UNAIDS, по состоянию на конец июня 2019 г. 24,5 млн [21,6-25,5 млн] людей получали лечение в рамках антиретровирусной терапии (АРТ) [2]. Охват лечением в 2019 г. в РФ составил 48,5% от числа людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, и 68,9% от числа состоявших на диспансерном наблюдении [3].

Вместе с тем, благодаря расширению доступа к эффективным средствам диагностики и лечения ВИЧ/СПИДа, оппортунистических (вторичных) поражений, ВИЧ-инфекция перешла в категорию поддающихся терапии хронических заболеваний. Кроме того, появление и проведение АРТ способствовало переходу ВИЧ-инфекции в хроническое контролируемое заболевание, когда, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессирование болезни, предотвратить развитие

вторичных заболеваний или добиться их регресса (если вторичные заболевания уже успели развиться), предотвратить потерю трудоспособности (или восстановить ее) и увеличить продолжительность жизни.

В последние годы в РФ ВИЧ-инфекция выявляется в более старших возрастных группах. В 2019 г. ВИЧ-инфекция диагностировалась преимущественно в возрасте 30-50 лет (71% больных). В результате формируется группа пациентов, инфицированных в зрелом возрасте, с новыми клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, коморбидными состояниями, среди которых хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее важных неинфекционных сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), как в развитых странах, так и в условиях ограниченных ресурсов [4].

ХБП является важным фактором, влияющим на ЛЖВ, как из-за его возрастающей распространенности, несмотря на высокоэффективную АРТ, так и из-за ее неблагоприятных воздействий на заболеваемость, прогрессирование терминальной стадии почечной недостаточности (ГХПН), когда пациент становится зависимым от диализа или трансплантации почки, и смертность пациентов. Все это следует принимать во внимание, так как течение ВИЧ-инфекции клинически связано с прогрессирующим снижением иммунитета, приводящим к развитию поражений различных органов и систем.

Прогрессирование дисфункции почек в течение нескольких месяцев или лет, часто ассоциированное с сопутствующими, влияющими на функцию почек заболеваниями, недостаточная доступность АРТ бесспорно отрицательно сказываются на показателях качества жизни и выживаемости, и может способствовать увеличению числа ВИЧ-инфицированных пациентов с ХБП [5-8].

С другой стороны, ВИЧ-инфицированные пациенты получают большое количество медикаментозных средств с целью подавления активности ВИЧ, предупреждения развития и лечения тяжелых оппортунистических инфекций, сопутствующих заболеваний, и, соответственно, возрастает частота неблагоприятных побочных эффектов лекарственных препаратов (ЛП) и лекарственного поражения почек. При этом токсическое повреждение почек при ВИЧ-инфекции чаще развивается на фоне лечения несколькими препаратами (полипрагмазии), взаимодействия ЛП и их побочных реакций. Все это позволяет отнести ВИЧ-инфицированных пациентов к группе риска лекарственного повреждения почек [9-11].

Понимание механизмов развития заболеваний почек, связанных с АРТ, имеет важное значение для принятия соответствующих профилактических мер. Кроме того, правильный выбор и коррекция дозы АРВП и других препаратов, обычно используемых

при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями почек, являются важными компонентами профилактики и терапии.

В обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся механизмов, факторов риска и клинических проявлений повреждения почек медикаментозными средствами для оценки клинической ситуации при проведении терапии АРВП и обсуждаются меры профилактики их нефротоксического действия.

### **Классификация и механизм действия антиретровирусных препаратов**

Со времени первого сообщения газеты "New York Times" о загадочном заболевании в 1981 г. и выявления ВИЧ-1 в качестве причины этого заболевания в 1983 г. были достигнуты значительные успехи в лечении ВИЧ-1. Первоначальное внедрение в клиническую практику двухкомпонентных схем АРТ, начиная с монотерапии зидовудином, сопровождалось сомнительной клинической эффективностью. Значительных успехов в лечении ВИЧ-инфекции удалось добиться с 1996 г., когда появились две новые группы антиретровирусных средств (ингибиторы протеазы) и новый подход к терапии. Этот метод получил название высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и заключался в применении трехкомпонентных схем лечения: двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в комбинации с третьим препаратом из группы – ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибиторов протеазы (ИП). С 2003 г. в клинической практике стали дополнительно применять новую группу АРВП – ингибиторы слияния [12]. В настоящее время АРТ является высокоактивной, вследствие чего вместо термина «высокоактивная антиретровирусная терапия» используется термин «антиретровирусная терапия».

С введением высокоэффективной комбинированной АРТ в корне изменился прогноз у ВИЧ-инфицированных пациентов – из смертельной инфекции превратился в управляемое хроническое заболевание. Среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, которые принимают современную АРТ, произошло значительное снижение заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ-инфекцией, а также риск передачи ВИЧ другим людям [13-15].

Несколько десятилетий исследований привели к разработке целого ряда АРВП, и к настоящему времени для лечения ВИЧ-1-позитивных лиц одобрено более 30 препаратов и их сочетаний [16]. В настоящее время в РФ разрешено к применению 27 АРВП, в том числе дженерики и препараты с фиксированной комбинацией доз (ФКД) [17].

В мировой клинической практике применяются группы АРВП, блокирующие вирус на разных стадиях его жизненного цикла, который включает в себя семь этапов (Рис. 1):

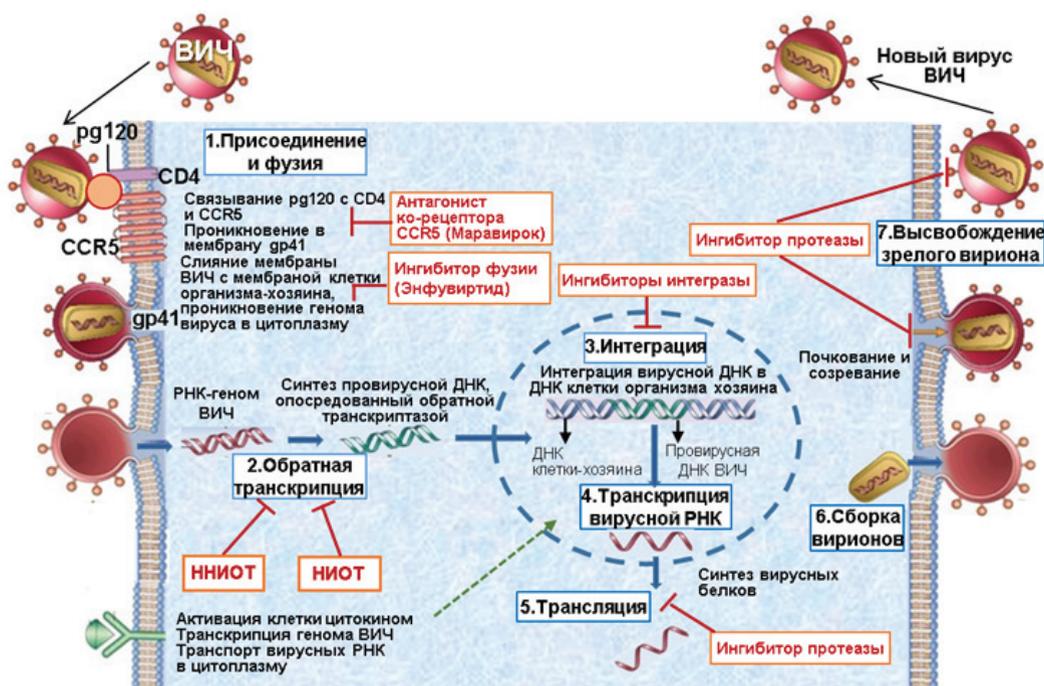


Рис. 1. Цикл репликации ВИЧ: точки приложения антиретровирусных препаратов

Fig. 1. HIV Replication cycle: antiretroviral drug application points

1. Прикрепление вирусной частицы к клетке человека посредством соединения гликопротеидов 41 и 120 вируса с рецепторами на поверхности клетки – CD4+ и хемокиновым ко-рецептором (CCR5 и CXCR4), слияние и проникновение вирионов в клеточную мембрану хозяина;
2. Высвобождение одноцепочечной РНК ВИЧ от белков капсида и нуклеокапсида в цитоплазме клетки (процесс «раздевания вируса»);
3. Обратная транскрипция РНК ВИЧ с участием фермента вируса – обратной транскриптазы и образование двуцепочечной ДНК-копии вирусного генома;
4. Транслокация (миграция) ДНК в ядро клетки через мембрану ядра и интеграция ДНК вируса в хромосомную ДНК клетки с участием фермента ВИЧ-интегразы. Интегрированная в генетический материал клетки ДНК вируса называют провирусной ДНК;
5. Транскрипция провирусной ДНК под действием фермента клетки РНК-полимеразы с образованием генетического материала (РНК ВИЧ) и выход мРНК из ядра в цитоплазму клетки;
6. Считывание информации с РНК ВИЧ и синтез вирусных белков при участии клеточных ферментов;
7. Транспорт вирусных белков к месту сборки, упаковка и сборка новых вирионов; отпочковывание и созревание новых вирионов с участием фермента ВИЧ-протеазы.

Существует пять основных классов АРВП, которые нацелены на несколько конкретных точек в жизненном цикле ВИЧ (Табл. 1, Рис. 1).

**Первый класс** содержит агенты, которые препятствуют проникновению вируса (ингибиторы входа – фузии) в клетку путем связывания с белками вирусной оболочки и предотвращения прикрепления и проникновения в CD4-клетки через две дискретные фазы вирусного проникновения: связывание с клеточным хемокиновым рецептором CCR5 и слияние с мембраной. Данная группа препаратов представлена ингибитором фузии энфувиртидом (T-20, ENF), блокирующим процесс подтягивания вирусной частицы к лимфоциту, и ингибитором хемокинового рецептора CCR5 – маравироком (MRV).

**Второй класс** составляют нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ). Являясь «дефектными» аналогами того или иного нуклеозида, эти препараты встраиваются в строящуюся цепочку вирусной ДНК, в результате чего обратная транскриптаза ВИЧ не может пристроить к ним следующий нуклеозид, и дальнейшее построение цепочки нарушается.

**Третий класс** представлен ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), блокирующие необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент – обратную транскриптазу. Эти препараты встраиваются в активный центр фермента вируса и блокируют дальнейшее построение РНК ВИЧ.

Таблица 1 | Table 1

**Антиретровирусные препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции**  
Antiretroviral drugs used to treat HIV-infection

Класс препарата/международное непатентованное название препарата (принятое сокращение)	Торговое название
<b>Класс первый</b>	
<b>Ингибиторы слияния</b>	
Энфувиртид (ENF)	Фузеон
<b>Ингибиторы CCR5-рецепторов</b>	
Маравирок (MVC)	Селзенстри
<b>Класс второй</b>	
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</b>	
Зидовудин (ZDV)	Ретровир, Тимазид
Ставудин (d4T)	Зерит
Диданозин (ddl)	Видекс
Ламивудин (ЗТС)	Эпивир, Зеффикс
Абакавир (ABC)	Зиаген
Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	Виреад
Тенофовир алафенамид (TAF)	Вемлиди
Эмтрицитабин (FTC)	Эмтрива
Фосфазид (PhAZT)	Никавир
<b>ФКД<sup>1</sup> нуклеозидной основы</b>	
Зидовудин + ламивудин (ZDV/ЗТС)	Комбивир
Абакавир + ламивудин + зидовудин (ABC/ЗТС/ZDV)	Тризивир
Абакавир + ламивудин (ABC/ЗТС)	Эпзиком
Тенофовир + эмтрицитабин (TDF/FTC)	Трувада
Ламивудин + фосфазид (ЗТС/PhAZT)	Фосфаладин
Тенофовир + ламивудин (TDF/ЗТС)*	Цимдуо
<b>Класс третий</b>	
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</b>	
Эфавиренз (EFV)	Стокрин Сустива
Рилпивирин (RPV)	Эдюрант
Невирапин (NVP)	Вирамун
Делавирдин (DLV)*	Рескриптор
Доравирин (DOR)	Пивелтра
Элсульфавирин (ESV)	Элпиди
Этравирин (ETR)	Интеленс
<b>Класс четвертый</b>	
<b>Ингибиторы интегразы (ИИ)</b>	
Элвитегравир (EVG) (в РФ только в сочетании с кобицистатом <sup>2</sup> – EVG/COBi)	Витекта
Ралтегравир (RAL)	Исентресс
Долутегравир (DTG)	Тивикай
<b>Класс пятый</b>	
<b>Ингибиторы протеазы (ИП)</b>	
Саквинавир (SQV)	Инвираза
Индинавир (IDVr)	Криксиван
Нелфинавир (NFV)	Вирасепт
Атазанавир (ATVr)	Реатаз
Ритонавир (RTV или r)	Норвир
Дарунавир (DRV)	Презиста
Лопинавир + ритонавир (LPV/r) <sup>3</sup>	Калетра
Фосампренавир (FPV)	Телзир
Типранавир (TPV)	Аптивус
<b>ФКД<sup>1</sup>, содержащие препараты разных групп</b>	
Зидовудин + ламивудин + невирапин (ZDV/ЗТС/NVP)	Зидолам-Н
Рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин (RPV/TDF/FTC)	Эвиплера
Тенофовир + эмтрицитабин + эфавиренз (TDF/FTC/EFV)	Атрипла
Кобицистат <sup>2</sup> + тенофовир алафенамид + элвитегравир + эмтрицитабин (EVG/COBi/TAF/FTC)	Генвоя
Доравирин + тенофовир + ламивудин (DOR/TDF/ЗТС)	Делстриго
Кобицистат <sup>2</sup> + тенофовир дизопроксил + элвитегравир + эмтрицитабин (EVG/COBi/TDF/FTC)*	Стриблד
Долутегравир + ламивудин (DTG/ЗТС)*	Довато
Долутегравир + ламивудин + тенофовир (DTG/ЗТС/TDF)*	Виропил

Примечание: 1 – фиксированные комбинации доз, комбинированные препараты; 2 – ингибитор фермента цитохрома P450, фармакокинетический усилитель; 3 – комбинированный препарат из класса ИИ, зарегистрированный на территории РФ; \* не зарегистрированы на территории РФ.

**Четвертый класс** составляют ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ), препятствующие работе интегразы – энзима, делающего возможным интеграцию генома ретровируса в геном инфицированной клетки и последующую репликацию вируса.

На территории РФ представитель этого класса, эвнтегравир, усиленный кобицистатом (EVG/COBi), зарегистрирован в виде комбинированного препарата – EVG/COBi/TAF/FTC (COBi – кобицистат является селективным необратимым ингибитором ферментов цитохрома P450 (CYP) подсемейства CYP3A, усиливает системное воздействие субстратов цитохрома CYP3A, таких как эвнтегравир; TAF – тенофовир алафенамид – это нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НТИОТ), представленный фосфоамидатом, который является пролекарством тенофовира (аналог 2’дезоксиденозинмонофосфата).

**Пятый класс** – ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) содержит агенты, ингибирующие активный центр протеазы вируса и нарушающие формирование вирусных белков, которые играют ключевую роль в сборке новых вирусных частиц.

Следует отметить, что в настоящее время практически не используются такие АРВП, как ставудин, диданозин, индинавир, нелфинавир, энфувиртид.

Несмотря на обилие агентов, нацеленных на различные стадии цикла ВИЧ-1, в настоящее время существующие национальные и международные рекомендации в качестве начальной терапии для большинства людей с ВИЧ включают два препарата из класса НИОТ (нуклеозидная основа) в сочетании с третьим препаратом из группы ННИОТ или ИП, «усиленный» ритонавиром, либо ИИ. Все авторитетные рекомендации указывают на необходимость приоритетного выбора комбинированных препаратов, соответствующих, в том числе, принципу фиксированной комбинацией доз (ФКД): «вся схема в одной таблетке» [17-20].

### *Принципы антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции*

**Основной целью АРТ** является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. К дополнительным целям относят:

- снижение контагиозности пациента, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции (при половых контактах; от инфицированной ВИЧ женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде; от ВИЧ-инфицированного пациента медицинским работникам при возникновении аварийной ситуации во время оказания пациенту медицинской помощи);
- уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента;

- снижение демографических потерь, связанных со снижением репродуктивной функции и сокращением репродуктивного периода жизни.

Для реализации этих целей основной задачей АРТ является максимальное подавление размножения ВИЧ, что выражается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4+ лимфоцитов, что приводит к восстановлению их популяции и функциональной активности. Восстановление иммунитета ведет к предотвращению развития вторичных поражений, а если они уже развились – к их исчезновению. Это, в свою очередь, улучшает качество жизни пациента, предупреждает развитие тяжелых вторичных заболеваний, сохраняет или восстанавливает его трудоспособность, предотвращает преждевременную смерть. Снижение содержания вирусов в крови, сперме, влагалищных выделениях снижает контагиозность пациентов. Эффективное подавление размножения ВИЧ снижает вероятность развития мутаций, приводящих к возникновению резистентных к терапии штаммов [17-23].

**К принципам АРТ можно отнести:** добровольность (осознанное участие пациента в принятии решения о начале лечения и его проведении, основанное на понимании преимуществ АРТ и связанных с ней проблем, выраженное информированным согласием); своевременность (более раннее начало АРТ при появлении показаний к ней); адекватность (тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций); непрерывность (постоянный прием АРВП), лабораторный мониторинг вирусологического ответа.

Показанием к назначению АРВП в настоящее время является само наличие ВИЧ-инфекции. АРТ рекомендовано назначать всем пациентам с ВИЧ-инфекцией независимо от клинических проявлений [17-20].

В приоритетном и неотложном порядке назначения АРТ:

- пациенты со стадиями заболевания 2В, 4 и 5 (при вторичных заболеваниях) независимо от количества CD4+-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови;
- пациенты с количеством CD4+-лимфоцитов <350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни;
- беременные и женщины, планирующие беременность;
- пациенты с вирусной нагрузкой (ВН) >100.000 копий/мл;
- пациенты в возрасте старше 50 лет;
- больные хроническими гепатитами С и В;
- больные с хронической болезнью почек;
- пациенты, перенесшие туберкулез;

- пациенты с нарушениями познавательной деятельности – с когнитивными расстройствами;
- пациенты с выраженной анемией или тромбоцитопенией, являющиеся проявлениями ВИЧ-инфекции;
- пациенты с заболеваниями, требующие длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (лучевая терапия, кортикостероиды, цитостатики);
- инфицированный ВИЧ партнер, имеющий постоянного ВИЧ-негативного партнера, при условии предварительного консультирования обоих;
- ВИЧ-инфицированный пациент при подготовке его к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

### Факторы риска и патогенез повреждения почек антиретровирусными препаратами

Несмотря на многочисленные положительные эффекты АРТ, имеются проблемы в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, например, недостаточ-

ная приверженность к терапии, полирезистентность ВИЧ, а также развитие неблагоприятных побочных эффектов, связанных с ЛП. Наиболее часто побочные эффекты АРТ возникают у пациентов, входящих в группу риска. Факторы риска, повышающие уязвимость почек к повреждению лекарственными препаратами, можно разделить на три категории: обусловленные соматическим статусом пациента, в том числе сопутствующими заболеваниями/состояниями, клиническими особенностями ВИЧ-инфекции и факторы риска, ассоциированные с ЛП (Табл. 2).

Факторы риска, повышающие уязвимость почек к повреждению АРВП, обусловлены такими немодифицируемыми характеристиками ВИЧ-инфицированных пациентов как возраст, пол, раса и детерминированные генетически индивидуальные различия в метаболизме ЛП (генетическая структура генов иммунного ответа, транспортных путей и ферментов, метаболизирующих лекарства), которые могут усиливают нефротоксичность лекарств. Важными факторами риска лекарственно-индуцированной нефротоксичности являются коморбидные

Таблица 2 | Table 2

#### Факторы риска, повышающие уязвимость повреждения почек антиретровирусными препаратами

##### Risk factors increasing renal damage vulnerability to antiretroviral drugs

Факторы риска, обусловленные соматическим статусом пациента	Возраст старше 60 лет
	Женский пол
	Детерминированные генетически индивидуальные различия в метаболизме ЛП
	Сахарный диабет
	Сердечная недостаточность
	Метаболические нарушения
	Острое повреждение почек
	Предшествующая ХБП
	Трансплантация почки
	Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия)
Факторы риска, обусловленные клиническими особенностями ВИЧ-инфекции	Стадия заболевания
	Уровень РНК ВИЧ >4000 копий/мл
	CD4+ лимфоциты <200 клеток/мм <sup>3</sup>
	Ко-инфекция вирусами гепатитов В и С, цирроз печени
	Снижение мышечной массы тела менее 60 кг
	Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема крови (тяжелые оппортунистические заболевания, рвота, хроническая диарея, цирроз печени, эндотоксический шок при сепсисе, интоксикация, надпочечниковая недостаточность)
	Использование психоактивных веществ
Факторы риска, ассоциированные с лекарствами	Злоупотребление алкоголем
	Высокая доза препарата с «узкой» терапевтической широтой
	Лекарства с сильнодействующим нефротоксическим эффектом
	Длительность применения или повторные курсы с небольшим интервалом и связанный с этим отсроченный (время-зависимый) эффект
	Одновременное применение нескольких ЛП с внутренним нефротоксическим потенциалом с неконтролируемым взаимодействием и усилением нефротоксичности
	Нерастворимые ЛП и/или метаболиты (результат внутриканальцевой преципитации кристаллов)
	Накопление токсинов в петле Генле благодаря транспортерам экзогенных и эндогенных токсинов
Скорость элиминации ЛП	
Полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме ЛП	

заболевания/состояния, такие как заболевания печени, сердечно-сосудистой системы, наличие предшествующей ХБП, трансплантированная почка, а также острые состояния, включающие истощение внутрисосудистого объема, метаболические нарушения и острое повреждение почек (ОПП) [24-30].

### Механизмы повреждения почек АРВП

Лекарственные препараты вызывают повреждение почек с помощью различных механизмов: вследствие токсического эффекта (прямая токсичность, блокада внутриклеточных метаболических и транспортных процессов), опосредованного действия за счёт механизмов лекарственного взаимодействия, вмешательства в почечную гемодинамику и гормональную регуляторную систему почек, посредством непрямого биохимического или иммунологического воздействий, обструкции мочевых путей. В 80% случаев в основе побочных эффектов ЛП лежит фармакологический механизм и только в 20% – иммунологический [31].

Патофизиологические механизмы повреждения почек АРВП включают, главным образом, токсическое/воспалительное повреждение клеток и тканей, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, кристаллов ЛП с внутрипочечной обструкцией, нарушение перфузии почек и, соответственно, клубочковой фильтрации [29, 31].

Повреждение почек ЛП увеличивается в зависимости от пути введения, дозы и продолжительности воздействия препарата, комбинированного нефротоксического воздействия ЛП и нерастворимостью лекарств и метаболитов в моче. Большинство АРВП при участии неспецифических цитохром-Р450-зависимых оксидаз метаболизируются в печени и выделяются с желчью, частично препараты экскретируются почками. К примеру, элиминация индинавира почками составляет примерно 19% (и  $\leq 5\%$  для других препаратов этого класса), из которых 11% экскретируются в неизменном виде и 8% – в виде различных метаболитов. Тенофовир дизопротексил фумарат, являющийся пролекарством активного агента тенофовира, подвергается почечной элиминации, при этом 70% от внутривенной дозы и приблизительно от 30 до 35% при пероральном приеме экскретируются почками [29-34].

Скорость элиминации ЛП почками зависит от таких факторов, как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рН канальцевой жидкости, величина обратной диффузии неионизированных форм, активная канальцевая секреция компонентов, активная канальцевая реабсорбция, объем распределения ЛП, степень связывания его с белками плазмы. Препараты, связанные с белками плазмы, не подвергаются клубочковой фильтрации, в то время как скорость фильтрации ЛП, не связанных с белками, зависит

от размера и электрического заряда их молекул. Чем прочнее связь ЛП с белками плазмы, тем больше период полувыведения. Например, связь индинавира с белками составляет около 60% и от 90% до  $>98\%$  для других препаратов класса ИП ВИЧ, в то время как связь с белками АРВП группы ННИОТ – невирапина – 60%, делавирдина и эфавиренца – 98-99%, а группы НИОТ – тенофовира примерно 1% [34-37].

Факторы, определяющие СКФ, могут изменять клиренс ЛП. Лекарственные препараты, прошедшие фильтрационный барьер в клубочках, поступают с ультрафильтратом в систему канальцев. Вследствие реабсорбции большей части воды из первичной мочи, в определённых отделах нефрона (преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев) и интерстициальной ткани почек ЛП и их метаболиты значительно концентрируются (примерно в 100 раз). Клетки проксимальных канальцев содержат переносчики органических анионов и катионов, специальные транспортные системы, с помощью которых осуществляются процессы канальцевой секреции и реабсорбции. Важная роль в элиминации некоторых ЛП принадлежит таким транспортерам, как Р-гликопротеин (Р-gp) и протеин, ассоциированный с развитием лекарственной резистентности. Указанные транспортеры, расположенные в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев, участвуют в оттоке из клетки в просвет нефронов целого ряда конъюгированных метаболитов молекул ЛП [38-42].

Скорость работы транспортеров определяет общую скорость почечной элиминации и общий клиренс ЛП. Кроме того, транспортеры также регулируют фармакологические и токсические эффекты лекарств в силу своей способности лимитировать их распределение в тканях и, как следствие, развитие фармакологических и побочных эффектов ЛП. Транспортная система в почках имеет порог насыщения, и нефротоксическое действие развивается при достижении критической концентрации ЛП в клетках. Относительно легко диффундируют через мембраны почечных клеток и их цитоплазму и попадают в мочу жирорастворимые ЛП. Однако по мере концентрирования мочи концентрация препарата в ней возрастает, в результате может возникать его обратная диффузия из мочи в кровь. Водорастворимые соединения, попав в мочу, не могут пройти сквозь клеточные мембраны, вследствие чего экскретируются намного эффективнее [38, 43].

Рядом исследователей высказано предположение, что выраженность терапевтического и токсического эффектов АРВП может быть обусловлена полиморфизмом экспрессии генов. Мутации, связанные с потерей функции апикальных или базолатеральных секреторных транспортеров, могут ослабить элиминацию некоторых АРВП, что приводит к повышению их внутриклеточной концентрации и тем самым усиливает токсические эффекты [38, 44].

Учитывая роль почек в поддержании метаболического гомеостаза и фильтрации плазмы, высокую интенсивность почечного кровотока и чувствительность органа к гипоксии, способность концентрировать и резорбировать часть экскретируемых ЛП клетками эпителия почечных канальцев в процессе образования мочи, энергоемкость процессов, проходящих в проксимальных отделах почечных канальцев, эта часть нефронов наиболее часто подвержена повреждению. Внутриклеточное накопление некоторых ЛП обусловлено недостатком метаболизирующих ферментов и прямым токсическим повреждением клеток, а также образованием внутриканальцевых цилиндров из лекарств, взаимодействующих с уромодулином (например, ванкомицин). Установлено, что почечный метаболизм лекарств, токсичные метаболиты и активные формы кислорода подавляют действие локальных антиоксидантов и способствует повреждению канальцев [45-47].

Полагают, что дополнительным механизмом развития нефротоксических эффектов является одновременное использование комбинаций ЛП в результате сложения эффектов самих препаратов и/или их метаболитов. При взаимодействии ЛП могут нарушать почечную функцию посредством усиления или подавления активности транспортных механизмов почечных канальцев, или цитохром-Р450-зависимых оксидаз (наивысшей в прямом отрезке проксимального отдела почечных канальцев). Конкуренция между препаратами за одну и ту же транспортную систему может усугублять проблему накопления и вызывать апоптоз или некроз клеток [48-49].

В результате, количество лекарственного вещества, содержащегося в моче, представляет собой баланс между ультрафильтрацией, реабсорбцией (активной и пассивной) и секрецией. Функциональное состояние почек определяет продолжительность действия и выраженность фармакологического эффекта большинства ЛП.

### **Клинические проявления повреждения почек АРВП**

С практической точки зрения лекарственные поражения почек можно разделить на острые и хронические, при этом один и тот же лекарственный препарат может вызвать самые разнообразные поражения почек. Клинически значимое повреждение почек, вызванное АРВП, может иметь краткосрочные и долгосрочные последствия.

Антиретровирусные препараты, вызывающие различные виды повреждения почек, представлены в таблице 3. Наиболее значимые нежелательные побочные нефротоксичные реакции проявляются, прежде всего ОПП, тубулоинтерстициальным нефритом, кристалл-индуцированной внутрипочечной обструкцией, канальцевыми дисфункциями [50-53].

Долгосрочное использование АРВП увеличивает риск развития хронического интерстициального нефрита, синдромов Фанкони и почечного несахарного диабета, нефролитиаза, а также хронических неспецифических метаболических осложнений, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) и дислипидемия, которые могут привести к увеличению риска сосудистых хронических заболеваний почек [29, 30-36, 54].

Поэтому раннее выявление побочных эффектов лекарственных препаратов, а также клинический анамнез пациента, основные функции почек, связанные с ЛП факторы риска и комбинации нефротоксических препаратов, должны быть хорошо известны для предотвращения лекарственной нефротоксичности и прогрессирования повреждения почек до терминальной стадии почечной недостаточности.

### ***Острое повреждение почек***

Острое повреждение почек у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть обусловлено многочисленными причинами, но в большинстве случаев связано с тяжелыми оппортунистическими поражениями и ЛП, применяемыми при их лечении, нежели с прямым токсичным эффектом АРВП [55-57]. Rho M. и соавт. [29] было зарегистрировано ОПП почти у 10% амбулаторных ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом частота эпизодов ОПП составила 5,9 на 100 человеко-лет. Причиной ОПП примерно в одной трети всех случаев являлись ЛП. В то же время, по данным J. Roe и соавт. [58], 14% всех случаев ОПП у пациентов, наблюдавшихся по поводу ВИЧ-инфекции не менее 3-х месяцев (все они имели место у инфицированных с уровнем РНК ВИЧ <400 копий/мл), было обусловлено нефротоксическими эффектами АРГ.

В следующем ретроспективном когортном исследовании при сравнении частоты и предикторов ОПП до 1995 г. и после 2003 г., оценке последствий ОПП на смертность современной когорты пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в штате Нью-Йорк, авторами было выявлено следующее. Установлена связь ВИЧ-инфекции с повышенным риском ОПП и внутригоспитальной летальности, как в период до начала использования АРГ, так и после широкого ее внедрения. Однако было установлено, что ОПП чаще наблюдалось среди пациентов, госпитализированных в 2003 г., а не в 1995-м. [59]. В итоге результаты исследования подтвердили связь частоты ОПП с более активным применением АРВП. Кроме того, было показано, что ХБП и острые или хронические заболевания печени тесно связаны с ОПП и внутрибольничной смертностью среди пациентов с ВИЧ, что свидетельствует о необходимости более активного лечения хронических болезней почек и коинфекции вирусными гепатитами В и С.

**Антиретровирусные препараты с потенциальной нефротоксичностью**  
Potentially nephrotoxic antiretroviral drugs

Класс препарата/препараты	Патофизиологические механизмы повреждения почек
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Зидовудин (ZDV)	Обратимая гиперкреатининемия
Ставудин (d4T)	Дисфункция канальцев/почечный канальцевый ацидоз (редко), гипофосфатемия (единственный случай)
Диданозин (ddI)	ОПП, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет (редко)
Ламивудин (3TC)	Дисфункция канальцев/почечный канальцевый ацидоз (редко), гипофосфатемия (единственный случай)
Абакавир (ABC)	ОПП, ОИН (редко), синдром Фанкони
Тенофовир дизопраксил (TDF)	ОПП, синдром Фанкони/дисфункция проксимальных канальцев, ацидоз, нефрогенный несахарный диабет (редко)
Тенофовир алафенамид (TAF)	Не установлено
Эмтрицитабин (FTC)	Не установлено
Фосфазид (PhAZT)	Не установлено
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Эфавиренз (EFV)	Нефролитиаз Реакция гиперчувствительности (единственный случай)
Рилпивирин (RPV)	Дисфункция канальцев
Невирапин (NVP)	
Делавирдин (DLV)*	Не установлено
Этравирин (ETR)	
Доравирин (DOR)	ОПП, нефролитиаз (редко)
Элсульфавирин (ESV)	Уролитиаз (редко)
<b>Ингибиторы протеазы</b>	
Саквинавир (SQV)	ОПП (при сочетании с ритонавиром)
Индинавир (IDVr)	Внутриканальцевая кристаллурия, нефролитиаз, некроз сосочков, ОПП (ОИН), артериальная гипертензия, ХБП
Нелфинавир (NFV)	Нефролитиаз (единственный случай)
Атазанавир (ATVr)	Нефролитиаз, кристаллурия, ОИН, ОПП, ХБП
Ритонавир (RTV или r)	ОПП, острый некроз канальцев, панкреаторенальный синдром
Дарунавир (DRV)	Нефролитиаз
Лопинавир+ритонавир (LPV/r)	ОПП, острый некроз канальцев, нефролитиаз
Фосампренавир (FPV)	
Типранавир (TPV)	Не установлено
<b>Ингибиторы слияния</b>	
Энфувиртид (ENF)	Мембранопролиферативный гломерулонефрит (единственный случай)
<b>Ингибиторы CCR5-рецепторов</b>	
Маравирок (MVC)	Почечная недостаточность (редко)
<b>Ингибиторы интегразы</b>	
Элвитегравир (EVG)	Не установлено
Ралтегравир (RAL)	Дисфункция канальцев, ОПП, рабдомиолиз Ингибирование канальцевой секреции креатинина транспортерами органических катионов
Долутегравир (DTG)	Дисфункция канальцев, ОПП Ингибирование канальцевой секреции креатинина транспортерами органических катионов

Примечание:

ОИН – острый интерстициальный нефрит, ОПП – острое повреждение почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

\* не зарегистрированы на территории РФ.

Таким образом, неожиданный рост частоты ОПП в эпоху АРТ может отражать сочетание факторов, связанных и не связанных с ВИЧ-инфекцией. Вполне возможно, что и коморбидные заболевания, и другие нефротоксичные ЛП играют значимую роль в повреждении почек.

Одним из вариантов ОПП при лечении АРВП ВИЧ-инфекции является острый **тубулоинтерсти-**

**циальный нефрит** (ОИН), который может развиться в результате иммуно-опосредованной реакции на препарат и вследствие повреждения почек ВИЧ или возбудителями оппортунистических инфекций. Для уточнения диагноза и обоснования необходимости иммуносупрессивной терапии пациентам с ОИН часто требуется проведение нефробиопсии. В то же время, по данным M. Peraldi

и соавт. [60] диагноз ОИН лекарственного генеза был подтвержден только в двух случаях при морфологическом исследовании 60 биоптатов почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ОПП.

Большая часть нефротоксических эффектов связана с использованием индинавира и тенофовира. Так, частота ОПП на фоне приема индинавира при отсутствии обструктивного повреждения почек и мочевыделительной системы камнями или кристаллами составляла от 14% до 33% [58,61-63]. Клинические признаки ОПП индинавиром характеризовались повышением уровня креатинина в сыворотке крови и симптомокомплексом иммуно-опосредованного ОИН, включающего лихорадку, боли в животе или поясничной области, эозинофилию и эозинофиурию, а в некоторых случаях стойкую асептическую лейкоцитурию. Ряд пациентов не имели перечисленных симптомов и признаков ОИН, но у них отмечались изолированное повышение уровня креатинина сыворотки или тяжелая бессимптомная лейкоцитурия (более 100 клеток в поле зрения). При исследовании почечных биоптатов 11 ВИЧ-инфицированных пациентов морфологические изменения характеризовались генерализованным воспалительным интерстициальным отеком, наличием гигантских многоядерных гистиоцитов и кристаллов индинавира. В редких случаях у пациентов с лейкоцитурией в дальнейшем был диагностирован интерстициальный нефрит с кортикальной атрофией и медулярной кальцификацией [64, 65].

По данным Cattelan A.M. и соавт. [66] в большинстве наблюдений симптомы повреждения почек развивались в течение первых 6 месяцев терапии, но у ряда пациентов они возникали и позднее. Как правило, после отмены препарата симптомы поражения почек регрессируют, и уровень креатинина в сыворотке крови через несколько недель возвращается к норме. Однако у некоторых пациентов были отмечены и необратимые изменения – постепенная утрата функции почек, возможно, вследствие трансформации острого в хронический интерстициальный нефрит.

В настоящее время применение индинавира существенно сократилось, его место заняли менее нефротоксичные ИП.

К.М. Chan-Tack и соавт. [67] описано несколько случаев обратимого нарушения почечной функции, вызванной атазанавиром и терапевтической дозой ритонавира (800-1200 мг в день). У одного пациента с ОПП развившимся на фоне приема ритонавира, повторное назначение препарата в уменьшенной дозировке (200 мг) привело к новому эпизоду ОПП (также обратимого). Следует отметить, что большинство пациентов одновременно с ритонавиром получали другие потенциально нефротоксичные ЛП или имели предшествующую патологию почек. Также установлено, что при проведении комбинированной

АРТ токсический эффект индинавира на почки усиливают даже низкие дозы ритонавира.

В литературе упоминаются случаи ОИН, обусловленного реакцией гиперчувствительности к абакавиру [68], эфавирензу (с развитием пневмонита и гепатита) [69], атазанавиру [70, 71], ритонавиру, лопинавир/ритонавиру [72-74]. После отмены препарата все симптомы системного повреждения регрессировали. E.Knudtson и соавт. [75] описан один случай ОПП с сыпью, эозинофилией и системными симптомами после начала терапии невирапином.

С внедрением в широкую практику лечения ВИЧ-инфицированных пациентов лекарственных препаратов класса НИОТ было описано токсическое поражение **проксимальных канальцев**, морфологически проявлявшегося канальцевым некрозом, а клинически – обратимой дисфункцией [76-78]. Согласно современным рекомендациям, в предпочтительной схеме АРТ из группы НИОТ применяется тенофовир дизопроксил фумарат (ТДФ) или новая его лекарственная форма, менее токсичная, тенофовир алафенамид (ТАФ) [17, 79, 80].

По результатам крупных рандомизированных клинических и постмаркетинговых исследований, включающих оценку СКФ, изменение уровней креатинина и фосфора в сыворотке крови, было отмечено, что тенофовир обладает низкой потенциальной нефротоксичностью и безопасностью, как и большинство других препаратов, в отношении поражения почек [81, 82]. Тем не менее, данные отдельных клинических наблюдений, результаты когортных исследований и ретроспективного анализа свидетельствуют о возможности развития серьезных побочных нефротоксических эффектов тенофовира. Было показано, что при проведении АРТ по схеме, содержащей тенофовир, у некоторых пациентов может возникать транзиторное небольшое повышение уровня сывороточного креатинина и снижение СКФ [83]. J.E. Gallant и соавт. [84] при исследовании 174 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших тенофовир, отмечено снижение СКФ у 38% и у 29% в контрольной группе.

В литературе описано исследование, включавшее 445 пациентов, из которых у 51 (11%) развилось снижение функции почек. При многофакторном анализе была установлена значимая связь между нарушением функции почек и одновременным использованием ампренавира и диданозина, а также возрастом старше 50 лет, низкой массой тела [85], предшествующей патологией почек, сопутствующими заболеваниями или одновременным применением других потенциально нефротоксичных ЛП [83].

Механизм развития ОПП при применении тенофовира не вполне ясен. По-видимому, острое снижение СКФ приводит к снижению клиренса тенофовира, что, в свою очередь, способствует повы-

пению его концентрации и усугублению почечной недостаточности [86, 87].

Также представляются случаи развития ОПП вследствие рабдомиолиза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимавших зидовудин или диданозин, даже, несмотря на сниженные дозы зидовудина, редко вызывающего тяжелые осложнения [88]. Описано клиническое наблюдение рабдомиолиза на фоне лечения делавирином, обусловленного, как предполагают авторы, взаимодействием с препаратом аторвастатин [89].

### *Канальцевые дисфункции/тубулопатии*

Побочные нефротоксические реакции проявляются, прежде всего, повреждением проксимальных почечных канальцев, на которые воздействуют наиболее высокие концентрации ЛП. Следствием повреждения этого отдела нефрона является снижение способности к реабсорбции плазменных низкомолекулярных белков, профильтрованных нормальными клубочками, и развитие канальцевой протеинурии. Другой причиной последней является экскреция с мочой компонентов щеточной каймы и клеточных ферментов, таких как лизоцим и N-ацетилглюкозаминидаза [90, 91].

Дисфункция проксимальных отделов канальцев проявляется целым комплексом нарушений транспорта, включая транспорт аминокислот, моносахаридов, натрия, калия, кальция, фосфора, бикарбоната, мочевой кислоты и белков. Согласно рекомендациям Европейской клинической ассоциации по СПИДу (European AIDS Clinical Society, EACS) критериями проксимальной почечной тубулопатии являются гипофосфатемия, протеинурия, нарушения функции почек в отсутствие других причин. Субклиническая дисфункция проксимальных канальцев (низкий уровень протеинурии и чрезмерной фосфатурии) встречается часто, и примерно у 1-2% реципиентов развивается тубулопатия, ограничивающая лечение [92]. При этом для выявления канальцевой протеинурии анализ мочи с помощью тест-полоски не пригоден. При гипофосфатемии (фосфат сыворотки менее 0,8 ммоль/л или уровень, соответствующий пограничному значению по национальному протоколу) рассматривается вероятность заболеваний костной ткани почечного генеза на фоне проксимальной тубулопатии, особенно если отмечено повышение активности щелочной фосфатазы. В таком случае показано измерение паратиреоидного гормона и 25(OH) витамина D [18].

Клинически все эти нарушения могут характеризоваться проявлениями **синдрома Фанкони** (мышечная слабость, боли в костях, связанные с остеомаляцией, полиурия, иногда артериальная гипертензия и развитие нефрогенного несахарного диабета, сопровождающегося полидипсией, полиурией, многократной рвотой, судорогами, гипостенурией) [93].

К наиболее тяжелой форме канальцевых дисфункций, которые возникают при лечении АРВП, относится синдром Фанкони, обусловленный генерализованным дефектом мембранных транспортеров в проксимальных канальцах [77, 94]. В результате этих нарушений могут развиваться генерализованная аминоацидурия, глюкозурия (при нормальной концентрации глюкозы в сыворотке), электролитные нарушения (гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия), проксимальный почечный канальцевый ацидоз, гипоурикемия и канальцевая протеинурия.

Развитие обратимого синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета и ОПП у пациента при лечении TDF было впервые описано D. Verhelst и соавт. [77]. В когортном исследовании 1202 ВИЧ-инфицированных пациентов, проведенном в Швеции, частота патологии проксимальных канальцев у пациентов, получавших тенофовир или его комбинацию с ИП, составила 12% [35]. По данным ретроспективного анализа в период с 2001 по 2006 гг. у 184 пациентов, получавших TDF, был зарегистрирован синдром Фанкони. Большинство из них (83%) получали тенофовир в комбинации с ИП, причем у 74% из них получали ИП, усиленный ритонавиром [95].

Согласно наблюдению A. Zimmerman и соавт. [76], синдром Фанкони диагностировали у 60% из 27 пациентов с патологией почек, вызванной TDF. Средняя продолжительность лечения препаратом составила 11 месяцев. У 5 пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечалось неполное восстановление функции почек после отмены тенофовира, что подчеркивает необходимость раннего выявления его токсического эффекта. Такой высокий процент выявления синдрома Фанкони, вероятно, отражает повышенное ожидание исследователей, что обусловлено ранее описанной в литературе связью этой патологии с применением адефовира.

Лекарственные взаимодействия могут увеличивать риск токсичности путем усиления действия тенофовира. Концентрацию тенофовира в плазме повышают (на 20-37%) атазанавир, сочетание атазанавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, кобицистат. Увеличивают риск снижения СКФ одновременное применение тенофовира с ампренавиром или диданозином, с лопинавиром+ритонавиром [86, 96-100]. С учетом различий в СКФ клиренс TDF был на 17,5% ниже у пациентов, получавших схему с лопинавиром и ритонавиром, по сравнению с пациентами, получавшими только TDF [101]. Тем не менее, остается неясным, обусловлены ли эти эффекты широким применением вышеуказанной схемы или действительно вызваны взаимодействием ЛП.

В одном из клинических исследований у 385 пациентов с ВИЧ-инфекцией была сопоставлена безопасность комбинаций тенофовира с эмтрицитабином и абакавира с ламивудином, в обеих

группах третьим препаратом был эфавиренз. Почечную безопасность оценивали по динамике СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, и мочевой концентрации ретинол-связывающего белка (маркера поражения почечных канальцев). В результате, с точки зрения отсутствия токсического действия на почечные канальцы было показано преимущество комбинации абакавира с ламивудином перед сочетанием тенофовира с эмтрицитабином [4].

В литературе встречаются и данные о безопасности назначения тенофовира в сочетании с усиленными ИП. При исследовании пациентов, длительно получавших тенофовир в схеме с атазанавиром-ритонавиром или лопинавиром-ритонавиром, частота прерывания терапии из-за развития патологии почек составила 1,3% [77]. Такая же частота (1-2%) встречалась при комбинации тенофовира с лопинавиром и ритонавиром, фосампренавиром и ритонавиром или атазанавиром и ритонавиром [101-104].

Эффект взаимодействия между усиленными ИП и TDF был проанализирован в когортном исследовании 300 амбулаторных ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших тенофовир и ННИОТ либо усиленный ритонавиром ИП (атазанавир или лопинавир). Во всех группах установлено отсутствие различий в клиренсе креатинина в течение 12 месяцев [105]. Некоторые исследователи полагают, что взаимодействие между тенофовиром и усиленными ритонавиром ИП связано с усиленной канальцевой секрецией тенофовира из-за конкуренции за один транспортный механизм. Тем не менее, проведенные исследования не подтверждают эту теорию [102, 103].

Ингибитор транспортера органических анионов 1 (OAT1) – пробенецид – снижает клиренс цидофовира, уменьшая его нефротоксичность, что было показано в исследованиях на обезьянах. Тенофовир и адефовир также используют OAT1, а значит, одновременное назначение пробенецида должно уменьшать токсичное влияние тенофовира на почки. Вероятно, за счёт конкуренции за OAT1 в проксимальных канальцах тенофовир способствует повышению концентрации диданозина в плазме на 40-60%. Учитывая, что эта комбинация препаратов повышает риск токсичных эффектов диданозина, такое сочетание возможно использовать только у пациентов с массой тела более 60 кг и нормальной функцией почек [35, 48, 49].

Описано несколько случаев обратимого нарушения почечной функции в результате развития канальцевых дисфункций при применении рилпивирина, долутегравира, ралтегравира (ингибирование транспортера переносчиков органических катионов, OCT2) и кобицистата (ингибирование транспортера протеина, ассоциированный с развитием лекарственной резистентности, MATE-1) [106-109].

Другие случаи обратимой дисфункции канальцев, включая синдром Фанкони, нефрогенный не-

сахарный диабет, и /или ОПП обычно возникают в пределах от 5 до 12 месяцев после начала терапии [77, 105]. Следует отметить, что большинство клинических случаев, связанных с использованием тенофовира, не соответствует критериям синдрома Фанкони, но представляют собой серьезную дисфункцию канальцев с повышением уровня креатинина, гипофосфатемией и глюкозурией. Отмечено, что восстановление канальцевой функции происходит в течение нескольких месяцев после отмены тенофовира, однако наблюдается и персистирующее повреждение почек с нарушением их функции. При морфологическом исследовании нефробиоптатов выявляются острый некроз канальцев, инфильтрация интерстиция, фиброз, отек, цитопатологические изменения проксимальных и дистальных канальцев. Клубочки и кровеносные сосуды, как правило, в патологический процесс не вовлечены.

По данным литературы применение новой лекарственной формы – тенофовир алафенамид (TAF) способствует снижению риска токсического повреждения почек, в том числе развития канальцевой дисфункции, по сравнению с TDF, хотя долгосрочная безопасность TAF неизвестна [110-114].

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как диданозин и абакавир, ставудин и ламивудин [115-117] также могут стать причиной синдрома Фанкони и несахарного диабета. Исследования на животных показали, что к развитию побочных эффектов зидовудина и диданозина предрасполагает гипокалиемия, а гипомagneмия – к проявлениям нефротоксичности только зидовудина [117]. Из этого следует, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих НИОТ, необходимо мониторировать уровень ионов калия и магния в сыворотке крови.

### ***Кристаллурия, кристаллурическая нефропатия, нефролитиаз***

Наиболее часто с риском развития кристаллурии, кристаллурической нефропатии и нефролитиаза ассоциируется ряд препаратов из группы ИП [118]. Риски развития этих осложнений следует принимать во внимание, учитывая включение АП этой группы на территории РФ в предпочтительную и альтернативную схемы АРТ первого ряда.

Повреждение почек, включающее кристаллурию, почечнокаменную болезнь, обструктивное ОПП, ранее наиболее часто было связано с длительным применением индинавира [119, 120]. Так, эпизодическая бессимптомная кристаллурия регистрируется у 67% пациентов, а среди пациентов, находящихся на постоянной терапии, частота симптоматической кристаллурии составляет 33%. Клинические симптомы кристаллурии могут возникать в любое время после начала лечения и проявляются болью в спине или боковых отделах живота, императивным

моченспусканием, расстройством мочеиспускания, микро- или макрогематурией.

При индинавир-обусловленной кристаллурии описано развитие синдрома, состоящего, главным образом, из болей в спине и дефектов наполнения в паренхиме почек при компьютерной томографии (КТ). Кроме того, 12,5% пациентов при отсутствии видимых конкрементов жалуются на боли в поясничной области, дизурию и императивное мочеиспускание. Паренхиматозные дефекты, выявленные при КТ, исчезают в течение нескольких недель после увеличения потребления жидкости вне зависимости от прекращения или продолжения приема индинавира [121, 122]. Почечнокаменная болезнь, при которой большинство камней являются рентгеногегативными и не обнаруживаются при обычном рентгенологическом исследовании, в основном, камни состоят из моногидрата индинавира, его метаболитов, оксалата кальция и фосфата.

Следствием кристаллурии является внутрипочечная обструкция, которая может разрешиться самостоятельно или потребовать экстренных урологических вмешательств. Обструктивное ОПП было отмечено почти у 20% пациентов, и в большинстве случаев сопровождалось лейкоцитурией [123]. Вероятно, лейкоцитурия обусловлена уретральным воспалением, возникающим вследствие раздражения кристаллами индинавира эпителиальных клеток. При отмене индинавира пиурия и азотемия, как правило, разрешаются.

В ряде наблюдательных исследований также был выявлен риск развития нефролитиаза при применении атазанавира [124-127]. Предположение о взаимосвязи нефролитиаза с приемом атазанавира возникло после публикации двух случаев, подтвержденных анализом микролитов. При изучении базы данных всех зарегистрированных побочных эффектов АРВП американские исследователи за 4-х летний период выявили 30 случаев атазанавир-опосредованного нефролитиаза, из которых в 12 содержании атазанавира в камнях было подтверждено методом инфракрасной спектроскопии [67, 83]. Нефролитиаз был выявлен у 11 из 1134 пациентов, получавших атазанавир, усиленный ритонавиром. В большинстве случаев с целью устранения обструкции пациентам потребовалась госпитализация для куширования болевого синдрома, постановки стента или чрезкожной нефростомы, литотрипсии или эндоскопического хирургического вмешательства [67].

По результатам другого исследования, из 266 пациентов, принимающих ИП (атазанавир, лопинавир/г, дарунавир/г) у 8,9% в моче были выявлены кристаллы атазанавира и у 7,8% – кристаллы дарунавира [124, 128, 129]. По данным Gervasoni С. и соавт. [129] из 240 пациентов, получающих в составе схемы АРВТ атазанавир (преимущественно бустированный), в 11 случаях обнаружено развитие почечнокаменной болезни. Кроме того, была выяв-

лена связь между развитием нефролитиаза и уровнем концентрации атазанавира в сыворотке крови. Образование почечных камней, связанное с приемом нелфинавира и саквинавира, было представлено только в одном наблюдении [118].

Нефролитиаз может также возникать у пациентов с ВИЧ-инфекцией по другим причинам. Факторами риска формирования камней в почках у пациентов могут быть нефролитиаз в анамнезе, различные метаболические нарушения, такие как гипоцитратурия, гипероксалатурия, гиперкальциурия, почечный канальцевый ацидоз и дегидратация [106, 126].

### *Хроническая болезнь почек*

Потенциальная коварность долгосрочных эффектов почечной токсичности АРТ недооценивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Пропорция пациентов с ОПП, у которых не восстанавливаются базовые функции почек в течение последующих двух лет, предполагает возможность их постоянного повреждения [130-132]. Так, А. Mocroft и соавт. [133] показали, что любое использование индинавира или тенофовира было связано с увеличением вероятности ХБП вследствие кумулятивного воздействия препаратов.

С нарушением структуры и функции почек связано такое осложнение АРТ, как умеренная или тяжелая гипокалиемия, сохраняющаяся в течение нескольких недель. У пациентов с хроническим истощением запасов калия в организме со стороны мочевыделительной системы наблюдаются такие симптомы как никтурия и полиурия. Утрату способности почки концентрировать мочу рассматривают как распространенное функциональное нарушение. Ранними морфологическими проявлениями поражения почек, индуцируемого гипокалиемией, являются многочисленные вакуоли в клетках почечного эпителия, главным образом, в проксимальных и дистальных извитых канальцах. Размер клубочков уменьшается вследствие склеротических процессов. Существуют противоречивые мнения относительно того, действительно ли длительный или рецидивирующий дефицит калия в организме приводит к необратимому тубулоинтерстициальному фиброзу и атрофии [134, 135].

С. Cirino и соавт. [136] представили клиническое наблюдение связи гипокалиемии с тенофовиром у 40 пациентов. Факторами риска гипокалиемии являлись: одновременное применение ритонавира или дидазозина, низкая мышечная масса и длительность использования тенофовира. Известно, что гипокалиемия может быть глубокой и опасной для жизни (авторами было зарегистрировано четыре случая смерти). Тем не менее, после прекращения приема тенофовира у большинства пациентов (66%) отмечено восстановление или улучшение функции почек.

К развитию ХБП и, соответственно, к терминальной ХПН предрасполагают метаболические нарушения и АГ, возникающие при применении АРВП. Некоторые из долгосрочных эффектов включают снижение минеральной плотности кости, гиперлипидемию, инсулинорезистентность, СД и ускоренный риск сердечно-сосудистых заболеваний [137, 138]. Исследования показали, что у пациентов с ВИЧ, получающих АРТ, распространенность гиперлипидемии и риск сердечно-сосудистых заболеваний варьируют от 20% до 80% [139].

Риски, связанные с изменением уровня липидов и нарушением метаболизма глюкозы, могут способствовать атеросклерозу и образованию бляшек высокого риска, что увеличивает риск как сердечно-сосудистых заболеваний, так и СД, и способствуют развитию ХБП (к примеру, диабетической нефропатии, атеросклеротическому поражению сосудов почек) [140-142].

R. Scherzer и соавт. [143] в проспективном когортном исследовании, включавшем 21.590 ВИЧ-инфицированных мужчин, оценили факторы риска возникновения ХБП, критерием которой было снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Авторами выявлено, что доминирующий вклад в ее развитие вносят как традиционные факторы риска (возраст, гипергликемия, систолическая АГ, триглицеридемия, протеинурия), так и число клеток CD4+ лимфоцитов, но не уровень РНК ВИЧ. Кроме того, обнаружено, что если за 5-летний период наблюдения риск ХБП возрастает от менее чем 1% до 16% в группе пациентов, в лечении которых не использовался тенофовир, то при его применении эта динамика выражена значительно меньше, так что риск ХБП повышается за то же время от 1,4 до 21,4%.

Изменения липидного профиля крови впервые были описаны у пациентов, получавших ИП, но позже появились сообщения о подобном эффекте и у препаратов из групп НИОТ и ННИОТ [144-147].

Распространенность АГ среди пациентов с ВИЧ остается неизвестной. В ряде исследований установлена возможная связь между АРТ (причастность ИП) и АГ [148], в других – данное предположение не подтверждено [149]. N. Friis-Moller и соавт. [150] для оценки побочных эффектов АРВП обследовали 17.852 пациентов и отметили, что на момент включения в исследование более 8% из них имели повышенное АД. При последующем назначении АРТ через 13,5 мес наблюдения (в среднем) повышение систолического или диастолического АД на  $\geq 10$  мм рт.ст. или новые случаи выявления АГ были зарегистрированы у 21,4% (95 из 444 пациентов). По результатам многофакторного анализа к развитию АГ предрасполагали прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции и применение в схеме АРТ комбинации препаратов лопинавир и ритонавир [151, 152].

## Меры профилактики лекарственного повреждения почек

Общие профилактические меры токсического повреждения почек АРВП включают: коррекцию модифицируемых факторов риска, связанных с пациентом, использование при возможности эффективных, но не нефротоксичных препаратов, отказ от комбинаций потенциально нефротоксических средств, оценку базовой функции почек перед началом терапии, расчет начальной дозы и поддерживающих доз препаратов, коррекцию дозы ЛП в соответствии с функцией почек [13, 16].

Большинство эпизодов поражения почек, вызванных ЛП, являются обратимыми. С целью выявления токсических агентов на первом этапе установления дисфункции почек необходимо оценить перечень ЛП, которые получает пациент. При клинически стабильном состоянии, прежде всего, следует прекратить прием препарата, который был назначен в ближайшее время. Внимание должно быть направлено на предотвращение дальнейшего повреждения почек, временную отмену всех других возможных нефротоксинов, коррекцию АД, назначение адекватной гидратации [38].

Диагноз «кристаллурическая нефропатия и нефролитиаз» устанавливается на основании данных о приеме соответствующего медикамента, клинической картины (боль в поясничной области или боковых отделах живота, расстройство мочеиспускания, императивное мочеиспускание, микро- или макрогематурия), визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование, КТ), выявления лейкоцитурии, кристаллурии и конкрементов [120]. Периодический контроль почечной функции и исследование мочевого осадка на предмет обнаружения лейкоцитурии должны выполняться в течение первых 6 месяцев и в последующем – два раза в год [153].

Наиболее простой и эффективной превентивной мерой профилактики как токсического повреждения почек у пациентов из группы высокого риска до начала применения нефротоксических агентов, так и стабилизации почечной перфузии при лекарственном повреждении почек, является адекватная гидратация. Так, пациенты, получающие атазанавир, сульфадiazин, ципрофлоксацин, инъекционный ацикловир или индинавир, прием которых связан с риском кристаллурии или нефролитиаза, должны ежедневно потреблять достаточное количество жидкости. Наиболее надежным способом предотвращения нежелательного воздействия лекарств на почки и мочевыделительную систему представляется контролирование объема выделяемой мочи, составляющий не менее 1500 мл в сутки. При приеме индинавира следует потреблять ежедневно 2-3 литра жидкости. В настоящее время применение индинавира существенно сократилось и его

место заняли менее нефротоксичные ингибиторы протеазы [154, 155].

В случаях неосложненного нефролитиаза, при адекватном водном режиме, как правило, отмена терапии не требуется. При появлении признаков или симптомов нефролитиаза, включая боль в боку с гематурией или без нее, следует рассмотреть возможность временной приостановки приема препарата (например, на 1-3 дня). Поскольку индинавировые камни почек имеют желатиновую текстуру, в отличие от кальциевых камней, они являются рентгеногегативными и не могут быть раздроблены при литотрипсии. Внутрипочечная обструкция кристаллами, риск которой возрастает при одновременном применении индинавира и ацикловира, фамцикловира, сульфонамидов, триамтерена, аскорбиновой кислоты, диуретиков, может разрешиться самостоятельно или потребовать экстренных урологических вмешательств. У пациентов с АГ, пиурией, рабдомиолизом, ОПП или ХПН препарат должен быть отменен и противопоказан пожизненно. Также необходимо помнить об атазанавириновом нефролитиазе при назначении этого препарата пациентам с анамнезом почечной колики [154, 155].

Пациентам с симптомами, обусловленными уменьшением эффективного внутрисосудистого объема (резкая слабость, гипотермия, сухие слизистые и кожные покровы, снижение тургора кожи, «холодный» цианоз, потеря 7-10% массы тела, длительный коллапс, ортостатическая гипотония, тахикардия, снижение центрального венозного давления), проведение АРТ рекомендовано после коррекции дегидратации, гиповолемии, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного равновесия внутривенной инфузией коллоидных и кристаллоидных растворов [156].

Развитие ОПП у ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее часто связано с тяжелыми оппортунистическими инфекциями и действием АП, применяемых при их лечении, нежели с прямым токсическим эффектом АРВП. При подозрении на ОИН (лихорадка, боль в животе или поясничной области, эозинофилия и эозинофиурия, в некоторых случаях стойкая асептическая лейкоцитурия) следует прекратить прием АП, которые могли быть причиной развития заболевания. Ранняя отмена лекарственных средств увеличивает вероятность восстановления почечной функции, так как атрофия канальцев и фиброз интерстиция могут развиваться не ранее чем через 2 недели от начала приема препаратов. Почечная недостаточность, сохраняющаяся после отмены медикаментов, требует проведения биопсии почек [60]. Несмотря на то, что контролируемые исследования по лечению ОИН у пациентов с ВИЧ-инфекцией не проводились, в тех случаях, когда после отмены предполагаемого нефротоксичного препарата нет улучшения в течение 1 недели, рекомендуется назначение кортикостероидов [45].

Проведение диализа по показаниям требует коррекции дозы некоторых АРВП.

При применении гиполипидемических препаратов необходимо учитывать их взаимодействия с АРВП для предупреждения лекарственного поражения почек. Ингибиторы протеазы инактивируют цитохром-Р450-зависимые оксидазы, отвечающие за метаболизм статинов (ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А). Наиболее сильно изменяются уровни ловастатина и симвастатина; аторвастатин метаболизируется этим ферментом лишь частично; флувастатин метаболизируется в основном изоферментом 2С9 системы цитохрома Р450; правастатин и розувастатин не метаболизируются данным путем. Подавление активности изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 приводит к существенному повышению риска развития токсических эффектов при одновременном применении с ИП, но не с ННИОТ.

Повышение концентрации статинов увеличивает риск развития рабдомиолиза (при сочетании с ННИОТ и ИП) и ОПП (в частности, при использовании ловастатина и симвастатина одновременно с ИП). При наблюдении за пациентами, получающими статины на фоне АРВП, необходимо обращать внимание на такие клинические симптомы, как боль, слабость в мышцах и контролировать уровень креатинкиназы [157-159].

Несмотря на то, что в целом тенофовир безопасен при сохранной функции почек, необходим мониторинг почечной функции у пациентов, получающих этот препарат [154]. Поражение почек, вызванное тенофовиром, может быть ликвидировано при своевременной диагностике. В мониторинг скрининга нефротоксического эффекта тенофовира включены оценка сывороточного креатинина с расчетом СКФ, определение уровня фосфора в крови, фосфора и глюкозы мочи, протеинурии. Обследование пациентов необходимо проводить до начала назначения препарата, через 2-4, 12 недель и каждые 3-6 мес на фоне его применения [18, 131].

Повышение выведения фосфата с мочой в отсутствие других причин может указывать на токсичность тенофовира. У пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и при наличии остеопороза следует избегать любой схемы, содержащей тенофовир DF. Персистирующие гипофосфатемия и глюкозурия у пациента без СД свидетельствуют о дисфункции проксимальных канальцев. При этом вполне оправданным является ограниченное потребление натрия, обильное питье, назначение препаратов калия. Снижение СКФ в связи с ОПП приводит к снижению клиренса тенофовира, что, в свою очередь, способствует повышению его концентрации и усугублению почечной недостаточности. Это следует принимать во внимание при наличии сопутствующего СД или АГ, одновременном при-

менении других ЛП, экскретируемых почками, снижении СКФ  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при применении схем АРТ с ИП, усиленными ритонавиром.

При развитии ОПП требуется отмена ЛП независимо от причины патологии почек. Для решения вопроса о возобновлении терапии тенофовиром после разрешения почечной недостаточности рекомендуется проведение биопсии почек. При невозможности назначения других АРВП возможно принятие решения о сокращении дозы тенофовира, что должно проводиться под строгим наблюдением [18, 104, 105, 154].

Канальцевые дисфункции, как обсуждалось выше, могут вызывать и другие представители НИОТ, такие как зидовудин, диданозин, абакавир, ставудин и ламивудин – с развитием гипокалиемии, гипомagnesемии. Следствием чего является необходимость контроля уровней ионов калия и магния в сыворотке крови [21, 117].

Принимая во внимание тот факт, что поражение почек чаще развивается на фоне одновременной терапии несколькими препаратами и не всегда связано с действием одного из того же ЛП, мониторинг почечной функции необходимо проводить у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих любые АРВП. Функциональное состояние почек следует оценивать перед началом АРТ с постоянным контролем при приеме препаратов с потенциальной нефротоксичностью [160-165]. Согласно рекомендациям IDSA, EACS по предупреждению лекарственного повреждения почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией, подчеркивается необходимость контролировать два раза в год уровни креатинина (с расчетом СКФ), фосфора в сыворотке крови и анализ мочи на присутствие белка и глюкозы у пациентов с коморбидными заболеваниями и метаболическими нарушениями (например, СД, АГ, гиперлипидемия), получающих ИП, усиленные ритонавиром, тенофовир при снижении СКФ  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и препараты, экскретируемые почками (к примеру, адефовир, ацикловир, ганцикловир, цидофовир). Следует избегать в схемах АРТ применение препаратов эфавиренз и рилпивирин у пациентов с удлинением интервала QT [13, 18].

#### *Дозы антиретровирусных препаратов у пациентов с нарушением функции почек*

В существующих руководствах рекомендуется пациентам с ВИЧ-инфекцией и нарушением функции почек (СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) снижать дозы АРВП, которые преимущественно выводятся почками, с дополнительной коррекцией при проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ).

Для большинства препаратов, которые элиминируются почками, корректировка дозы требуется при

снижении СКФ  $<60$  мл/мин. При нарушении функции почек обычно применяют комбинированный способ модификации дозировок: увеличение интервала между приемами и уменьшение количества лекарственного средства. При назначении АРВП или других лекарственных средств, требующих изменения дозировки при сниженной почечной функции, рекомендовано использование формулы расчета СКФ Кокрофта-Голта или MDRD (при которых учитывается масса тела) [166].

Из группы препаратов НИОТ только абакавир и в меньшей степени зидовудин метаболизируются в печени до неактивных метаболитов. В результате почечная элиминация для абакавира составляет 1%, для зидовудина – от 15 до 20%. Другие представители НИОТ экскретируются почками в количестве от 30 до 70%. Кроме этого, как было указано выше, скорость элиминации ЛП зависит от прочности связи препаратов с белками плазмы: чем прочнее связь, тем больше период полувыведения. Для НИОТ выявлена минимальная связь с белками (менее 4%) по сравнению с АРВП группы ННИОТ (60-99%). Все эти факторы определяют необходимость коррекции дозы НИОТ, кроме абакавира, у пациентов с нарушением функции почек. Режимы дозирования НИОТ при почечной недостаточности представлены в таблице 4 [13,16-18,166].

Поскольку у препаратов этого класса небольшой молекулярный вес, непрочная связь с белками плазмы, они могут быть легко удалены с помощью диализа. С учетом этого, в дни гемодиализа НИОТ следует принимать после диализной терапии (дополнительные дозирования в дополнение к потенциальной потере во время диализа, как правило, не требуется). В настоящее время недостаточно данных по коррекции доз большинства АРВП при применении перитонеального диализа у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Известно, что при проведении этого метода заместительной почечной терапии не рекомендовано назначение тенофовира.

Большинство препаратов из группы ННИОТ и ИП (кроме индинавира) метаболизируются в печени, выделяются с желчью и частично экскретируются почками (менее 5%), что не требует коррекции дозы у пациентов с нарушенной функцией почек. Учитывая метаболизм ННИОТ или ИП, нет необходимости модификации дозы и изменение времени приема этих препаратов у больных, получающих диализ. По данным литературы, не требуется модификации дозы ИИ ралтегравира и ингибитора слияния – энфувиртида. С осторожностью следует принимать маравирок (ингибитор CCR5-рецепторов) у пациентов со СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [13,16-18].

Использование комбинированных АРВП с фиксированным содержанием активных веществ значительно облегчает соблюдение схемы лече-

Таблица 4 | Table 4

**Дозы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы при нарушении функции почек**  
**Doses of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with impaired renal function**

Название препарата (НИОТ)	Доза препарата Клиренс креатинина (CrCl)*		
	30-59 мл/мин	10-29 мл/мин	<10 мл/мин/ГД
Зидовудин (AZT)	300 мг 2 раза/сут	300 мг 2 раза/сут	300 мг 1 раз/сут <sup>^</sup>
Диданозин (ddl)	m>60 кг: 200 мг/сут m<60 кг: 125 мг/сут	m>60 кг: 150 мг/сут m<60 кг: 100 мг/сут	m>60 кг: 100 мг/сут <sup>^</sup> m<60кг: 75мг/сут <sup>^</sup>
Ставудин (d4T)	m>60 кг: 20 мг 2 раза/сут m<60 кг: 15 мг 2 раза/сут	m>60 кг: 20 мг/сут m<60 кг: 15 мг/сут	m>60 кг: 20 мг/сут <sup>^</sup> m<60 кг: 15 мг/сут <sup>^</sup>
Ламивудин (3TC)	150 мг 1 раз/сут	150 мг (15 мл) однократно, затем 100 мг/сут	50 мг (15 мл) однократно, затем 25 мг/сут <sup>^</sup>
Эмтрицитабин (FTC)	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч <sup>^</sup>
Тенофовир (TDF)	300 мг каждые 48 ч	300 мг 2 раза/нед.	300 мг 1 раз/нед. <sup>^</sup>
Абакавир (ABC)	Коррекция стандартной дозы (300 мг 2 раза/сут) не требуется		
Тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)	1 табл. каждые 48 ч	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Зидовудин/ламивудин (ZDV/3TC), Зидовудин/ламивудин/абакавир (ZDV/3TC/ABC), Ламивудин/абакавир (3TC/ABC) Тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз (TDF/FTC/EFV), Тенофовир алафенамид/эмтрицитабин/ элвитегравир/кобицистат (TAF/FTC/ECG/Cobi)	При почечной недостаточности <b>не рекомендуется</b> применять комбинированные лекарственные формы		

Примечание: m – масса тела (кг).

<sup>^</sup> В дни диализа препарат принимать следует после диализа.

\*\* Интернет-ресурс для уточнения дозировки АРВП [www.hivdruginteractions.org](http://www.hivdruginteractions.org).

Таблица 5 | Table 5

**Нефротоксические эффекты препаратов, применяемых для лечения оппортунистических инфекций**  
**Nephrotoxic effects of drugs used to treat opportunistic infections**

Лекарственный препарат	Нефротоксический эффект
Ацикловир	Внутриканальцевая кристаллизация – при внутривенном введении больших доз
Амфотерицин В	Острый канальцевый некроз, почечный канальцевый ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, потеря электролитов (гипокалиемия, гипокальцемия, гипернатриемия)
Цидофовир	Острый канальцевый некроз. Синдром Фанкони
Фоскарнет	Острый канальцевый некроз, почечный канальцевый ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипернатриемия, гипомагнемия)
Пентамидин	Острый канальцевый некроз, гиперкалиемия – при внутривенном введении, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипомагнемия, гипокальцемия)
Сульфадиазин	Кристаллическая нефропатия
Котримоксазол	Острый интерстициальный нефрит, гиперкалиемия

ния. Поскольку при ХПН требуется коррекция многих препаратов, фиксированные комбинации доз, в связи с различной скоростью элиминации почками отдельных их компонентов, не должны применяться при ведении пациентов со значительным снижением СКФ. Зидовудин/ламивудин (ZDV/3TC), ламивудин/абакавир, (3TC/ABC) зидовудин/ламивудин/абакавир (ZDV/3TC/ABC), тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз (TDF/FTC/EFV) не следует назначать при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, тенофовир/эмтрицитабин – при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и пациентам, получающим диализ [16-19, 167].

**Токсические эффекты других лекарственных препаратов и меры профилактики**

При лечении оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией широко используют ЛП, которые по своей природе являются нефротоксичными (Табл. 5). К таким препаратам относятся: антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, тетрациклин, котримоксазол), противогрибковые (амфотерицин В), противовирусные препараты, используемые при лечении герпетической (ацикловир) и цитомегаловирусной (цидофовир, фоскарнет, ганцикловир) инфекциях, пневмоцистной пневмонии (пентамидин) и химиотерапия при онкологических заболеваниях.

Увеличивают риск ОПП препараты, назначаемые при лечении сопутствующих заболеваний: ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, вазодилататоры, нестероидные противовоспалительные средства (например, фенацетин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, комбинированные анальгетические препараты, содержащие аспирин), массивная диуретическая терапия [19, 34].

При назначении этих ЛП рекомендуется сохранять бдительность и по возможности заменять их другими медикаментами. Токсичность стандартного амфотерицина В возможно снизить, поддерживая достаточный объем циркулирующей крови введением солевых растворов. Липосомальные формы амфотерицина В менее токсичны, желателно использование их у пациентов, страдающих заболеванием почек или одновременно получающих другие нефротоксичные препараты [168].

Ацикловир-индуцированная внутриканальцевая кристаллизация описана при быстрым внутривенном введении больших доз препарата. Для предотвращения этого осложнения рекомендуются медленный темп инфузии и адекватная гидратация [169, 170].

Что касается пентамидина, его аэрозольные формы обладают низкой нефротоксичностью, хотя сам препарат известен как вызывающий острый некроз канальцев [171].

Необходимо также помнить при оказании помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, что котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) оказывает ряд побочных эффектов на почки. ОИИ в этой группе пациентов встречается с большей частотой, чем в общей популяции. Электролитные нарушения в виде гиперкалиемии являются следствием вызванной триметопримом блокады натриевых каналов эпителиальных клеток дистального отдела нефрона. При этом механизм снижения экскреции калия почками такой же, как при использовании калийсберегающих диуретиков [172]. Кроме того, триметоприм способствует повышению уровня сывороточного креатинина у пациентов с измененной функцией почек, нарушая механизм проксимальной канальцевой секреции креатинина. В таких случаях следует помнить, что рост креатинина не обусловлен снижением СКФ или почечной недостаточностью [173].

Для предупреждения лекарственного поражения почек необходимо учитывать взаимодействия между АРВП и гиполипидемическими препаратами. Риск развития рабдомиолиза возможен при сочетании с ИП, ННИОТ. Установлено, что ИП инактивируют цитохром-Р450-зависимые оксидазы, отвечающие за метаболизм статинов (ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А). Это, в свою очередь, может привести к повышению их концентрации и развитию рабдомиолиза, ОПП (в частности, при использовании ловастатина и симвастатина). По данным ряда исследований, более

безопасное сочетание ИП с аторвастатином, правастатином, розувастатином. Однако было выявлено увеличение концентрации аторвастатина в 5,9 раз на фоне приема лопинавира/ритонавира и 9,4 раз — типранавира/ритонавира. При комбинации дарунавира/ритонавира с правастатином, отмечено увеличение уровня последнего на 81%, вследствие чего рекомендовано проводить коррекцию доз статинов при сочетании их с ИП, усиленные ритонавиром. Так же, в процессе наблюдения пациентов необходимо обращать внимание на такие клинические симптомы, как боль, слабость в мышцах и контролировать уровень креатинкиназы [12, 174].

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что широкое внедрение комбинированной АРТ, с одной стороны, увеличило продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей, привело к предупреждению развития тяжелых, угрожающих жизни вторичных заболеваний, но с другой стороны, оказалось сопряжено с развитием нежелательных побочных нефротоксичных реакций — острого интерстициального нефрита, кристаллической нефропатии и нефролитиаза, канальцевых дисфункций/тубулопатий, ОПП. АРТ также может косвенно способствовать повреждению почек через лекарственные взаимодействия в условиях полипрагмазии. Однако при ранней диагностике и своевременном прекращении применения препаратов с нефротоксичным потенциалом, поражение почек, как правило, обратимо. Клиницисты должны стремиться минимизировать почечные риски АРТ, идентифицируя и обращаясь к факторам риска повреждения почек перед назначением лечения, чтобы компенсировать негативные последствия на функцию почек.

Следует особенно подчеркнуть, что потенциально возможная угроза развития побочных нефротоксичных эффектов не является достаточно весомой причиной для отказа от жизненно необходимой АРТ, учитывая и то, что улучшение СКФ при подавлении ВИЧ с помощью АРВП перекрывает негативные эффекты отдельных препаратов.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов*

*Authors declare no conflicts of interests*

### Список литературы

1. WHO. Global Health Sector Strategy for the Elimination of HIV, 2016-2021. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255763/WHO-HIV-2016.05>.
2. WHO. Data and Statistics. Available online: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (accessed on 9 July 2019).
3. ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом при Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора: <https://vademec.ru/news/2020/02/26/rosпотреbnadzor-v->

2019-godu-ot-vich-assotsirovannykh-zabolevaniy-umerli-33-6-tysyachi-rossiyan/

Federal Center for the Prevention and Control of AIDS at the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor: <https://vademec.ru/news/2020/02/26/rospotrebnadzor-v-2019-godu-ot-vich-assotsirovannykh-zabolevaniy-umerli-33-6-tysyachi-rossiyan/>

4. *Беляков Н.А., Рассохин В.В.* Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 1. Основы проблемы. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. 184 с.

*Belyakov O.N., Rassokhin V.V.* Comorbid conditions in HIV infection. Part 1. Basics of the problem. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2018. 184 s.

5. *Gueler A., Moser A., Calmy A. et al.* Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: Matched comparison with general population. *AIDS Lond. Engl.* 2017; 31: 427-436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335.

6. *Lijanage T., Ninomiya T., Jha V. et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet.* 2015; 385(9981):1975-82.

7. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017; 4:e349-e356.

8. *Sabin C.A.* Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy. *BMC Med.* 2013; 11,251.

9. *Jotwani V., Li Y., Grunfeld C. et al.* Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related risk factors. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 628-635.

10. *Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al.* D:A: D Study Group. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D: A: D study. *J Infect Dis.* 2013; 207: 1359-69.

11. *Bertoldi A., De Crignis E., Miserocchi A. et al.* HIV and kidney: a dangerous liaison. *New Microbiol.* 2017; 40: 1-10.

12. *HIV 2015/2016. Hoffman C., Rockstroh J.* Hamburg: Medicin Focus Verlag, 2015. 756 s. URL: [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com).

13. *Lucas G.M., Ross M.J., Stock P.G. et al.* Clinical practice guidelines for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: e96-138. doi: 10.1093/cid/ciu617.

14. *Svanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D. et al.* Conference Participants: Kidney disease in the setting of HIV infection: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018; 93: 545-559.

15. *Milburn J., Jones R., Levy J.B.* Renal effect of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:434-439.

16. AIDSinfo. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents 2016 16-th November 2016. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA\\_Recommendations.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Recommendations.pdf).

17. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с.

HIV and AIDS: national guidelines. Ed. V.V. Pokrovsky. M.: GEOTAR-MEDIA, 2020. 696 s.

18. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines, version 9.1. October 2018. URL: <http://www.eacsociety.org>.

19. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. October 25. 2018. URL: <http://AIDSinfo.nih.gov>.

20. *Atta M.G., De Seigneux S., Lucas G.M.* Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14:435-444. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02240218>

21. *Izzedine H., Harris M., Perazella M. et al.* The nephrotoxic effects of HAART. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 563-573.

22. *Ryom L., Mocroft A., Lundgren J.* HIV therapies and the kidney: some good, some not so good? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012; 9: 111-20.

23. *Volberding P.A., Deeks S.G.* Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet.* 2010; 376: 49-62.

24. *Pedersen K.K., Pedersen M., Troseid M. et al.* Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 64: 425-433.

25. *Guaraldi G., Orlando G., Zona S. et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 1120-6.

26. *Halle M.P., Oumarou M., Kaze Folefack F. et al.* Prevalence and associated factors of chronic kidney disease among patients infected with human immunodeficiency virus in Cameroon. *Iran J Kidney Dis.* 2018; 12: 268-74.

27. *Mdodo R., Frazier E.L., Dube S.R. et al.* Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 335-344.

28. *James M.T., Grams M.E., Woodward M. et al.* A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 602-612.

29. *Rbo M., Perazella M. A.* Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV infected patients. *Curr. Drug Saf.* 2007; 2: 147-154.

30. *Doshi S., Ucanda M., Hart R. et al.* Incidence and Risk Factors for Renal Disease in an Outpatient Cohort of HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: 1075-1084. doi: [10.1016/j.ekir.2019.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.024).

31. *Caires R.A., Silva V.T., Burdmann E. et al.* Drug-induced acute kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical care nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 214-21.

32. *Yombi J.C., Pozniak A., Boffito M, et al.* Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS.* 2014; 28: 621-32.

33. *Post F.* Adverse events: ART and the kidney: alterations in renal function and renal toxicity. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17: 19513.

34. *Jao J., Wyatt C.* Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(1):72-82.

35. *Lyseng-Williamson K.A., Reynolds N.A., Plosker G.L.*

Tenofovir disoproxil fumarate: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005; 65: 413-432.

36. *Smith P.F., DiCenzo R., Morse G.D.* Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 893-905.

37. *Scherzer R., Estrella M., Li Y. et al.* Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012; 26: 867-875.

38. Клиническая фармакология: учебник. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 1056 с.

*Clinical Pharmacology: a textbook*. Ed. V.G. Kukes. M.: GEOTARMEDIA, 2008. 1056 s.

39. *Arakawa H., Washio I., Matsuoka N. et al.* Usefulness of kidney slices for functional analysis of apical reabsorptive transporters. *Sci Rep*. 2017; 7:12814. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12828-z>

40. *Breda P.C., Wiech T., Meyer-Schwesinger C. et al.* Renal proximal tubular epithelial cells exert immunomodulatory function by driving inflammatory CD4+ T cell responses. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019; 317(1):F77-F89. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00427.2018>

41. *Nigam S.K., Wu W., Bush K.T.* Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(11):2039-2049. <https://doi.org/10.2215/cjn.02440314>

42. *Nieskens T.T.G., Peters J.G.P., Schreurs M.J. et al.* A human renal proximal tubule cell line with stable organic anion transporter 1 and 3 expression predictive for antiviral-induced toxicity. *AAPS J*. 2016; 18:465-475. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9871-8>

43. *Aschauer L., Limonciel A., Wilmes A. et al.* Application of RPTEC/TERT1 cells for investigation of repeat dose nephrotoxicity: a transcriptomic study. *Toxicol In Vitro*. 2015; 30:106-116. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.10.005>

44. *Czerniecki S.M., Cruz N.M., Harder J.L. et al.* High-throughput screening enhances kidney organoid differentiation from human pluripotent stem cells and enables automated multi-dimensional phenotyping. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(6):929.e4-940.e4. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.022>

45. *Perazella M.A.* Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1275-83.

46. *Perazella M.A.* Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(12):1897-908.

47. *Siddama A, Sumeel I.M.* Drug Induced Kidney Disease. *Open Acc J of Toxicol*. 2017; 2(1): 555576. DOI: 10.19080/OAJT.2017.02.555576.

48. *Ciarimboli G.* Individual P.K. C phosphorylation sites in organic cation transporter 1 determine substrate selectivity and transport regulation. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16: 1562-1570.

49. *Dasgupta A., Okhnyen P.C.* Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit*. 2001; 23: 591-605.

50. *Ibrahim F., Naftalin C., Cheserem E. et al.* Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS*. 2010; 24: 2239-2244.

51. *Hsu C.Y., Ordonez J.D., Chertow G.M. et al.* The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74: 101-107.

52. *Lescure F., Flateau C., Pacanowski J. et al.* HIV-associated

kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 2349-2355.

53. *Ross M.J.* Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int*. 2014; 86: 266-74.

54. *Barnett L.M.A., Cummings B.S.* Nephrotoxicity and renal pathophysiology: a contemporary perspective. *Toxicol Sci*. 2018; 164:379-390. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy159>

55. *Andreucci M., Faga T., Pisani A. et al.* The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017; 39:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.001>

56. *Barnett L.M.A., Cummings B.S.* Nephrotoxicity and renal pathophysiology: a contemporary perspective. *Toxicol Sci*. 2018; 164:379-390. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy159>

57. *Caires R.A., Silva V.T., Burdmann E. et al.* Drug-induced acute kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical care nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. P.214-21

58. *Roe J., Campbell L. J., Ibrahim F. et al.* HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 47: 242-249.

59. *Wyatt C.M., Arons R.R., Klotman P.E. et al.* Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006; 20(4): 561-565.

60. *Peraldi M. N., Maslo C., Akposso K. et al.* Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999; 14: 1578-1585.

61. *Overton E.T., Nurutdinova D., Freeman J. et al.* Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2009; 10: 343-350.

62. *Reiter W.J., Schon-Pernerstorfer H., Dorfinger K. et al.* Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J Urol*. 1999; 161: 1082-1084.

63. *Jafari A., Khalili H., Dashti-Khavidaki S.* Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(9):1029-1040. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1712-z>

64. *Jaradat M., Phillips C., Yum M.N. et al.* Acute tubulointerstitial nephritis attributable to indinavir therapy. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 16.

65. *Sarcelletti M., Petter A., Romani N. et al.* Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction. *Clin Nephrol*. 2000; 54: 261-270.

66. *Cattelan A.M., Trevenzoli M., Naso A. et al.* Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 619-21.

67. *Chan-Tack K.M., Truffa M.M., Struble K.A. et al.* Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS*. 2007; 21 (9): 1215-1218.

68. *Krishnan M., Nair R., Haas M. et al.* Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man. *Am. J. Kidney Dis*. 2000; 36: 1075-1078.

69. *Angel-Moreno-Maroto A., Suarez-Castellano L., Hernandez-Cabrera M. et al.* Severe efavirenz-induced hypersensitivity

syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J. Infect.* 2006; 52: 39-40.

70. *Brewster U. C., Perazella M. A.* Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 81-84.

71. *Hara M., Suganuma A., Yanagisawa N. et al.* Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J.* 2015; 8(2):137-142. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv015>

72. *Jose S., Nelson M., Phillips A. et al.* Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *AIDS.* 2017; 31: 485-492.

73. *Shafi T., Choi M.J., Racusen L.C. et al.* Ritonavir-induced acute kidney injury: kidney biopsy findings and review of literature. *Clin Nephrol.* 2011; 75: 60-64.

74. *Chughlay M.F., Njuguna C., Cohen K. et al.* Acute interstitial nephritis caused by lopinavir/ritonavir in a surgeon receiving antiretroviral postexposure prophylaxis. *AIDS.* 2015; 29: 503-504.

75. *Knudson E., Para M., Boswell H. et al.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 1094-1097.

76. *Zimmermann A.E., Pizzoferrato T., Bedford J. et al.* Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 (2): 283-290.

77. *Verhelst D., Monge M., Meynard J.L. et al.* Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40 (6): 1331-1333.

78. *Wabeed S., Attia D., Estrella M.M. et al.* Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 420-425.

79. *Aloy B., Tazji I., Bagnis C. et al.* Is tenofovir alafenamide safer than tenofovir disoproxil fumarate for the kidneys? *AIDS Rev.* 2016; 18(4): 184-92.

80. *Ray A.S., Forblye M.W., Hitchcock M.J.* Tenofovir alafenamide: a novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res.* 2016; 125:63-70.

81. *Izzedine H., Hulot J.S., Vittecoq D. et al.* Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1- infected patients: data from a double-blind randomized active- controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (4): 743-746.

82. *Maggi P., Montinaro V., Mussini C. et al.* Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS Rev.* 2014; 16: 144-151.

83. *Harris M.* Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7: 389-400.

84. *Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A. et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004; 292 (2): 191-201.

85. *Crane H.M., Kestenbaum B., Harrington R.D. et al.* Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS.* 2007; 21(11): 1431-1439.

86. *Mocroft A., Lundgren J.D., Ross M. et al.* Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and de-

velopment of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV.* 2016; 3:e23-32.

87. *Tanuma J., Jiamsakul A., Makeane A. et al.* Renal dysfunction during tenofovir use in a regional cohort of HIV-infected individuals in the Asia-Pacific. *PLoS One.* 2016; 11: e0161562.

88. *Joshi M. K., Liu H. H.* Acute rhabdomyolysis and renal failure in HIV-infected patients: risk factors, presentation, and pathophysiology. *AIDS Patient Care STDs.* 2000; 14: 541-548.

89. *Castro J.G., Gutierrez L.* Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med.* 2002; 112: 505.

90. *Guder W.G., Hofmann W.* Clinical role of urinary low molecular weight proteins: their diagnostic and prognostic implications. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008; 241: 95-8.

91. *Gatanaga H., Tachikawa N., Kikuchi Y. et al.* Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS. Res Hum Retroviruses.* 2006 Aug;22(8): 744-8.

92. *Woodward C.L., Hall A.M., Williams I.G. et al.* Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009; 10:482-487.

93. *Wabeed S., Attia D., Estrella M.M. et al.* Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 420-425.

94. *Hamzah L., Booth J.W., Jose S. et al.* Renal tubular disease in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015; 29: 1831-1836.

95. *Gupta S. K.* Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDs.* 2008; 22, 99-103.

96. *Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G.* Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 804-817.

97. *Samuels R., Bayreri C.R., Sayer J.A. et al.* Tenofovir disoproxil fumarate associated renal tubular dysfunction: noninvasive assessment of mitochondrial injury. *AIDS.* 2017; 31:1297-1301.

98. *Hamzah L., Jose S., Booth J.W. et al.* Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Infect.* 2017; 74: 492-500.

99. *Stray K.M., Bam R.A., Birkus G. et al.* Evaluation of the effect of cobicistat on the in vitro renal transport and cytotoxicity potential of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 58: 4982-4989.

100. *German P., Liu H.C., Szvarcberg J. et al.* Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 61: 32-40.

101. *Buchacz K., Young B., Baker R.K. et al.* Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/atazanavir in the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: 626-628.

102. *Calza L., Trapani F., Salvadori C. et al.* Incidence of renal toxicity in HIV-infected, antiretroviral-naive patients starting tenofovir/emtricitabine associated with efavirenz, atazanavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45: 147-154.

103. *Sehvaraj S., Ghebremichael M., Li M. et al.* Antiretroviral therapy-induced mitochondrial toxicity: potential mechanisms beyond polymerase-g inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96:

110-120.

104. Woodward C.L., Hall A.M., Williams I.G. et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009; 10: 482-7.
105. James C.W., Steinbaus M.C., Szabo S. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2004; 24: 415-418.
106. Cattaneo D., Gervasoni C. Novel Antiretroviral Drugs in Patients with Renal Impairment: Clinical and Pharmacokinetic Considerations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017; 42(4): 559-572. doi: 10.1007/s13318-016-0394-6.
107. Yanagisawa K., Nagano D., Ogawa Y. et al. Raltegravir is safely used with long-term viral suppression for HIV-infected patients on hemodialysis: a pharmacokinetic study. *AIDS.* 2016; 30: 970-972.
108. Stray K.M., Bam R.A., Birkus G. et al. Evaluation of the effect of cobicistat on the in vitro renal transport and cytotoxicity potential of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(10):4982. <https://doi.org/10.1128/AAC.00712-13>
109. Milburn J., Rachael Jeremy J., Levy B. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 0: 1-6. doi: 10.1093/ndt/gfw064
110. Gallant J.E., Daar E.S., Raffi F. et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2016; 3: e158–e165.
111. Aloy B., Tazji I., Bagnis C. et al. Is tenofovir alafenamide safer than tenofovir disoproxil fumarate for the kidneys? *AIDS Rev.* 2016; 18(4): 184-92.
112. Wang H., Lu X., Yang X. et al. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e5146.
113. Post F.A., Tebas P., Clarke A. et al. Brief report: switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-Infected adults with renal impairment: 96-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 74: 180-184.
114. Sax P.E., Wohl D., Yin M.T. et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate coformulated with elvitegravir, cobicistat and emtricitabine for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised double blind phase 3 non-inferiority trials. *Lancet.* 2015; 385: 2606-2615.
115. Morris A.A., Boudouin S.V., Snow M.H. Renal tubular acidosis and hypophosphataemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2001; 15: 140-141.
116. Ahmad M. Abacavir-induced reversible Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Postgrad.* 2006; 52: 296-297.
117. Seguro A. C. Effects of hypokalemia and hypomagnesemia on zidovudine (AZT) and didanosine (ddI) nephrotoxicity in rats. *Clin.Nephrol.* 2003; 59: 267-272.
118. Izzedine H., Lescure F.X., Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clin Kidney J.* 2014; 7: 121-6.
119. Hortin G.L., King C., Miller K.D. et al. Detection of indinavir crystals in urine: dependence on method of analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 246-250.
120. Gagnon R.F., Tecimer S.N., Watters A.K. et al. Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 507-515.
121. Dieleman J.P., van Rossum A.M., Stricker B.C. et al. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32: 135-142.
122. Hamm M., Wawroschek F., Rathert P. Urinary cytology changes in protease inhibitor induced urolithiasis. *J Urol.* 2000; 163: 1249-1250.
123. Jaradat M., Phillips C., Yum M.N. et al. Acute tubulointerstitial nephritis attributable to indinavir therapy. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:16.
124. Tseng A., Seet J., Phillips E.J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79: 182-94.
125. Hamada Y., Nishijima T., Watanabe K. et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 1262-1269.
126. Lafaurie M., De Sousa B., Ponscarne D. et al. Clinical features and risk factors for atazanavir (ATV)-associated urolithiasis: a case-control study. *PLoS One.* 2014; 9:e112836.
127. Valencia M.E., Moreno V. Atazanavir-induced nephrolithiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(2):134-135.
128. Lastours V., De Silva E.F.R., Daudon M. et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 8: 1850-1856.
129. Gervasoni C., Meraviglia P., Minisci D. et al. Metabolic and kidney disorders correlate with atazanavir concentrations in HIV-infected patients: is it time to revise atazanavir dosage? *PLoS One.* 2015; 4: e0123670.
130. Hou J., Nast C.C. Changing concepts of HIV infection and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018; 27: 144-152.
131. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO. clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2013(3): 1-150.
132. Kooij K.W., Vogt L., Wit F.W. et al. Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis.* 2017; 216: 622-31.
133. Mocroft A., Lundgren J.D., Ross M. et al. Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV.* 2016; 3: e23-32.
134. Nakboul G.N., Huang H., Arrigain S. et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2015; 41:456-463.
135. Luo J., Brunelli S., Jensen D.E., Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced

kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:90-100.

136. *Cirino C.M., Kan V.L.* Hypokalemia in HIV patients on tenofovir. *AIDS.* 2006; 20 (12): 1671-1673.

137. *Grant P.M., Kitch D., McComsey G.A. et al.* Long-term Bone Mineral Density Changes in Antiretroviral-Treated HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis.* 2016; 214:607-11. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw204>.

138. *Abd-Elmoniem K.Z., Unsal A.B., Esbera S. et al.* Increased coronary vessel wall thickness in HIV-infected young adults. *Clin Infect Dis.* 2014; 59:1779-86. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu672>.

139. *Troll J.G.* Approach to dyslipidemia, lipodystrophy, and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13:51-6. <https://doi.org/10.1007/s11883-010-0152-1>.

140. *Achbra A.C., Nugent M., Mocroft A. et al.* Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13(3): 149-57. doi: 10.1007/s11904-016-0315-y

141. *Ryom L., Mocroft A., Kirk O. et al.* Predictors of estimated glomerular filtration rate progression, stabilization or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. *AIDS.* 2017; 31:1261-1270.

142. *Estrada V., Portilla J.* Dyslipidemia related to anti-retroviral therapy. *AIDS Rev.* 2011; 13(1):49-56.

143. *Scherzger R., Gandbi M., Estrella M.M. et al.* A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS.* 2014; 28: 1289-1295.

144. *Gillard B.K., Raya J.L., Ruiz-Esponda R. et al.* Impaired lipoprotein processing in HIV patients on antiretroviral therapy: aberrant high-density lipoprotein lipids, stability, and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33:1714-21. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301538>.

145. *Cheng SH, Cheng CY, Sun NL.* Lipid-lowering agents for dyslipidemia in patients who were infected with HIV in Taoyuan, Taiwan. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17:19556. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19556>.

146. *Jentovic D.J., Dragovic G., Salemovic D. et al.* The metabolic syndrome, an epidemic among HIV-infected patients on HAART. *Biomed Pharmacother.* 2009; 63:337-42. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.09.011>.

147. *Matoga M.M., Hosseinipour M.C., Aga E. et al.* Hyperlipidaemia in HIV-infected patients on lopinavir/ritonavir monotherapy in resource-limited settings. *Antivir Ther.* 2017;22(3):205-213.

148. *Chow D.C., Souza S.A., Chen R. et al.* Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 411-416.

149. *Seaberg E.C., Munoz A., Lu M. et al.* Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 2005; 19: 953-960.

150. *Friis-Moller N., Weber R., Reiss P. et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-Association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003; 17: 1179-1193.

151. *Crane H. M., Van Rompaey S. E., Kitabata M. M.* Antiretroviral medications associated with elevated blood pres-

sure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006; 20: 1019-1026.

152. *Ekrikpo U., Kengne A., Bello A. et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13: e0195443.

153. *Dieleman J.P., van Rossum A.M., Stricker B.C. et al.* Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32: 135-142.

154. *Rodriguez-Nóvoa S., Alvarez E., Labarga P. et al.* Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9(4): 545-59.

155. *Hara M., Suganuma A., Yanagisawa N. et al.* Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 137-142.

156. *Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T.* Drug-induced acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(6): 555-565.

157. *Dube M., Fenton M.* Lipid abnormalities. *Clin Infect Dis.* 2003; 36 (Suppl.2), 79-83.

158. *Rebman H., Kamal A.K., Morris P.B. et al.* Mobile Health (mHealth) Technology for the Management of Hypertension and Hyperlipidemia: Slow Start but Loads of Potential. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19:12. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0649-y>.

159. *Husain N.E.O., Ahmed M.H.* Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *HIV/AIDS (Auckland, NZ).* 2015;7:1-10.

160. *Estrella M.M., Parekh R.S., Abraham A.J. et al.* The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(2): 217-20.

161. *Inker L.A., Wyatt C., Creamer R. et al.* Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61: 302-309.

162. *Yombi J.C., Jones R., Pozniak A. et al.* Monitoring of kidney function in HIV-positive patients. *HIV Med.* 2015; 16: 457-467.

163. *Lucas G.M., Cozzi-Lepri A., Wyatt C.M. et al.* Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals. *HIV Med.* 2014; 15:116-123.

164. *Mocroft A., Ryom L., Reiss P. et al.* A comparison of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration estimating equations in HIV infection. *HIV Med.* 2014; 144-152.

165. *Hamzah L., Jones R., Post F.A.* Optimizing antiretroviral regimens in chronic kidney disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32: 1-7.

166. *Matzke G.R., Aronoff G.R., Atkinson Jr. A.J. et al.* Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80(11):1122-37.

167. *Barre-Sinoussi F., Ross A.L., Delfraissy J.F.* Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11: 877-83.

168. *Personett H.A., Kayhart B.M., Barreto E.F. et al.* Renal Recovery following Liposomal Amphotericin B-Induced Nephrotoxicity. *Int J Nephrol.* 2019, Article ID 8629891, 8 pages.

---

<https://doi.org/10.1155/2019/8629891>

169. *Roberts D.M., Smith M.W.H., McMullan B.J. et al.* Acute kidney injury due to crystalluria following acute valacyclovir overdose. *Kidney Intern.* 2011; 79, 574; doi:10.1038/ki.2010.496

170. *Fleischer R., Johnson M.* Acyclovir nephrotoxicity: a case report highlighting the importance of prevention, detection, and treatment of acyclovir-induced nephropathy. *Case Rep Med* 2010; 2010. pii: 602783. doi:<https://doi.org/10.1155/2010/602783>

171. *Smith D.E., Hills D.A., Harman C. et al.* Nebulized pentamidine for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: experience of 173 patients and a review of the literature. *Q J Med.* 1991; 80(291): 619-29.

172. *Perazella M.* Trimethoprim-induced hyperkalemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2000; 22 (3): 227-36.

173. *Nickels L. C., Jones C., Stead L.G.* Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Hyperkalemia in a Patient with Normal Renal Function. *Case Reports in Emergency Medicine Volume* 2012, Article ID 815907, 3 pages doi:10.1155/2012/815907

174. *Fine D., Perazella M., Lucas G. et al.* Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs.* 2008; 68 (7): 963-980.

Дата получения статьи: 07.05.2020

Дата принятия к печати: 27.10.2020

Submitted: 07.05.2020

Accepted: 27.10.2020